FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

N° 25

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, Henri GAUDY

Né le 28 Mars 1934, à BUSSIÈRES-BOFFY (87)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 12 Janvier 1967

METHOXYFLURANE ET FIBRINOLYSE

Président : Monsieur GOSSET (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1968

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean Henri GAUDY

Né le 28 mars 1934 à Bussières-Boffy (87)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le 12 janvier 1967

-:-

METHOXYFLURANE ET FIBRINOLYSE

-:-

Président : Monsieur GOSSET (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546008_0114

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GAUDART d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er assesseur ..... Daniel BARGETON
2e assesseur ..... Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A) HUARD (P)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) POLONOVSKI (J) DESGREZ (P)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H) COUJARD (R)

	MM.
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G) KUSS (R) VERNE (J.M)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE(H) PEQUIGNOT(H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P)
Pharmacologie	BOISSIER (JR) LECHAT (P)
Physiologie	BARGETON (D) PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie	CABROL (Ch)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch)
Bactériologie	BARBIER (P)
Biochimie médicale	DREYFUS(J.Cl)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J)
Physiologie	DEJOURS (P) SCHERRER (J)

	MM.
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J)
Cliniques chirurgicales Beaujon	LORTAT-JACOB (JL)
-	BAUMANN (J)
Cochin	LEGER (L)
Hôtel-Dieu	PATEL (J)
St-Antoine	GOSSET (J)
Salpêtrière	SICARD (A)
Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R)

		MM.
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE(P)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	CONTE (M)
	Saint-Antoine	KOURILSKY(R)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON(L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER(J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN(R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Saint-Antoine	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G)
- - (Cochin)		BREGEAT (P)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		MOZZICONACCI(
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S)

	MM.
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J)
Cliniques chirurgicales Beaujon	LORTAT-JACOB (JL)
-	BAUMANN (J)
Cochin	LEGER (L)
Hôtel-Dieu	PATEL (J)
St-Antoine	GOSSET (J)
Salpêtrière	SICARD (A)
Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R)

MM.

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE(P)
Cliniques médicales (Bicêtre)	DEPARIS (M)
Cliniques médicales (Broussais)	MILLIEZ (P)
Cliniques médicales (Cochin)	N...
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Pitié)	DREYFUS (G)
Cliniques médicales (Saint-Antoine)	CONTE (M)
Cliniques médicales (Saint-Antoine)	KOURILSKY(R)
Cliniques médicales (Saint-Antoine)	BOUDIN (G)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON(L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER(J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN(R)
Cliniques obstétricales (Baudelocque)	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales (Saint-Antoine)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
- - (Cochin)	BREGEAT (P)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI(
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

Secrétaire général de la Faculté M.LENA (J)
Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine } M.le Docteur HAHN(A)

Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P), LAURENT (H), Le NOIR (G)

Bibliothécaires ..... Mmes CONTET (J), FORGET (F), Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D), Dr. SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

-:-

A mes Parents

Avec mon affection et ma profonde reconnaissance

A ma Femme

Avec toute ma tendresse

A tous les Miens

A Monsieur le Professeur Jean GOSSET

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Chirurgien des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Chirurgie

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui me fit l'honneur de
m'accueillir dans son Service
de l'hôpital Saint-Antoine et
d'accepter la présidence de
cette thèse

Qu'il soit assuré de ma
profonde gratitude

A Monsieur le Professeur Agrégé Claude GUILMET

Chef du Département d'Anesthésiologie du
C.H.U. de Saint-Antoine

Qui me proposa le sujet de ma thèse

Son enseignement est irremplaçable

Son exemple est pour moi le meilleur des stimulants

Ma gratitude est immense

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre HUGUENARD

La foi qui l'anime et sa
générosité seront toujours
présentes à mon esprit

Je lui exprime toute ma
reconnaissance et mon
fidèle attachement

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre DELIGNÉ

A tous mes Maîtres des Hôpitaux
de Limoges

A tous mes Maîtres des Hôpitaux de Paris

Pour l'enseignement qu'ils
m'ont dispensé

A Monsieur le Docteur VERGOZ

Qui a bien voulu m'aider de
ses conseils et me guider
dans ce travail

A Madame GUILMET

Au Docteur Thérèse VIALETTES

Dont l'aide m'a été précieuse

A tous mes Amis

METHOXYFLURANE ET FIBRINOLYSE

-:-

INTRODUCTION

-:-

Depuis l'introduction en 1960 par ARTUSIO d'un nouvel agent anesthésique, le METHOXY-FLURANE, les études relatives à ce produit se sont multipliées et ses propriétés pharmacologiques étant de mieux en mieux connues, son champ d'action s'est progressivement étendu à la presque totalité de la chirurgie.

Des nombreux travaux des auteurs qui l'ont étudié, il ressort que le Méthoxyflurane est un agent efficace et sûr dont les grandes caractéristiques sont les suivantes : liquide volatil, ininflammable, non explosif dans les conditions habituelles d'emploi, d'une stabilité remarquable, il est doué d'un pouvoir narcotique élevé et d'une grande puissance analgésique. Comme par ailleurs il procure une résolution musculaire souvent suffisante et assurerait une relative protection neurovégétative, le Méthoxyflurane s'il ne représente pas l'anesthésique idéal, apparaît néanmoins comme un anesthésique complet dans la mesure où il répond aux quatre impératifs classiques de l'anesthésie générale : narcose, analgésie, myorésolution et protection neurovégétative.

Le Méthoxyflurane est utilisé dans le département d'Anesthésiologie de l'Hôpital Saint-Antoine (Pr. GUILMET) et plus particulièrement dans le service du Pr. GOSSET de-

puis 1964, pour des interventions fort variées, en raison de ses propriétés : facilité d'emploi, analgésie, stabilité cardio-vasculaire, absence de sécrétion et de dépression respiratoire en anesthésie légère , et aussi, dans une certaine mesure, dans un but didactique, puisqu'il a pris progressivement la place de l'éther pour l'enseignement de base de l'anesthésie par inhalation.

THURIES ayant signalé en 1963 une action du Méthoxyflurane sur l'hémostase (hypocoagulabilité post-opératoire et tendance à l'activation du système fibrinolytique), et par ailleurs le service du Pr. GOSSET ayant à faire face à une chirurgie hépato-biliaire et pancréatique particulièrement lourde (dans laquelle on connaît l'importance de l'incidence fibrinolytique), nous décidâmes, avec l'appui du Pr. GUILMET, d'étudier les répercussions éventuelles du Méthoxyflurane sur le système fibrinolytique.

Pour cela, nous avons été grandement aidés dans notre tâche par le Dr. VERGOZ (Département de coagulation du centre de transfusion sanguine de Saint-Antoine) qui a bien voulu guider nos recherches et se charger de la délicate partie technique.

C'est l'ensemble de nos lectures concernant le Méthoxyflurane et la fibrinolyse, et de nos recherches, qui fait l'objet du travail que nous soumettons à nos juges.

Nous envisagerons successivement :

- Un rappel sur les propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques du Méthoxyflurane
- Quelques notions sur la fibrinolyse

- Les bases de notre expérimentation :
  - But de ce travail
  - Tests utilisés pour l'étude de la fibrinolyse
  - Choix des malades et techniques anesthésiques employées.
- Les résultats que nous avons obtenus et les conclusions que nous croyons pouvoir tirer de cette étude.

-:-

RAPPEL SUR LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

et

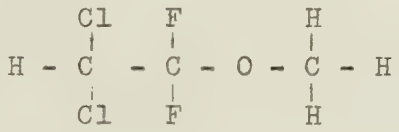
PHARMACODYNAMIQUES DU METHOXYFLURANE

-:-

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

-:-

Il s'agit de l'éther 2,2 dichloro 1,1 difluoro ethyl-méthylique qui répond à la formule suivante :



Les caractères de cette molécule, éther asymétrique saturé, sa riche halogénation, la présence de deux halogènes différents dont le Fluor, en union solide avec le carbone qui stabilise la structure électronique de l'ensemble de la molécule, expliquent ses propriétés : produit volatil d'une grande stabilité, ininflammable, doué d'un pouvoir anesthésique puissant : 15 mg de Méthoxyflurane pour 100 ml de sang suffisent pour maintenir l'anesthésie au stade chirurgical alors qu'il faut 150 mg d'éther pour obtenir le même résultat.

Le méthoxyflurane se présente sous la forme d'un liquide incolore d'odeur fruitée.

Il est STABLE ne s'altérant ni à l'air, ni à la chaleur modérée. Il ne réagit pas avec la chaux sodée. Mais il peut précipiter au contact des structures métalliques des vaporiseurs et ses vapeurs accélèrent l'altération du caoutchouc des circuits d'anesthésie.

TECHNIQUES D'ADMINISTRATION

-:-

Des techniques d'emploi du Méthoxyflurane ont été décrites par ARTUSIO (1960) ASMUTH (1960) HUDON (1962) POWER (1961) etc...

Pratiquement tous les vaporiseurs à éther de tous les appareils sont utilisables : Heibdrink, Marrett, Foregger, King, etc...

DELEULE emploie le méthoxyflurane dans la cuve Fabius du spiromat Draeger avec un début de 10 litres/mn en circuit ouvert.

BOIVERT et HUDON (1962) ont utilisé en obstétrique l'inhalateur à Trilène, le masque Yankauer avec un débit d'oxygène de 2 à 4 litres/mn, arrivant sous le casque grâce à un conduit. Ils ont également eu recours au vaporiseur à mèche Heidbrink n°8, en circuit semi-fermé.

ARTUSIO, dans le Copper Kettle obtient un mélange presque saturé (3 p.cent en employant le circuit semi-fermé. Il commence avec un débit d'oxygène de 1 litre/mn qu'il porte ensuite à 3 litres/mn).

M. FAURE (thèse 1964) a utilisé les cuves à mèche du type Mac-Kesson et les cuves du type Boyle avec léchage et barbotage et note que l'efficacité de la vaporisation varie beaucoup suivant le type de la cuve ; plus intense dans les cuves à mèches, mieux con-

trôlée dans la cuve type Boyle, l'efficacité de la vaporisation dépend du diamètre du plateau terminant la tige d'arrivée des gaz (fritte). Ses malades ont été maintenus en ventilation contrôlée, manuelle ou mécanique (chirurgie thoracique).

Le PENTEC, basé sur le même principe que le FLUOTEC, est employé par JARMANN et EDGHILL (1963). La calibration de l'appareil va de 0 à 1,5 p.cent avec des variations de 0,1.

D'après ces auteurs :

- des concentrations de 0,5 à 1 p.cent suffisent à maintenir une anesthésie convenable, mais des concentrations de 1,5 p.cent sont nécessaires pour obtenir une bonne résolution musculaire.

- La gamme 0-1,5 p.cent est satisfaisante pour l'utilisation clinique et permet l'administration de Méthoxyflurane en toute sécurité.

-:-

ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

-:-

Action sur l'appareil respiratoire

- d'odeur bien supportée par le malade
- le méthoxyflurane n'est pas irritant pour les muqueuses respiratoires et il n'augmente pas les sécrétions. M. FAURE l'a utilisé sans incident chez des bronchitiques chroniques et des bronchectasiques, malgré l'intubation et même sous perfusion de celocurine.

Il déprime les réflexes pharyngés et laryngés, mais tardivement, et si le malade tolère une canule de Mayo (M.FAURE), l'intubation peut être difficile et demande un certain degré d'anesthésie (JARMANN et EDGHILL).

Le méthoxyflurane permet une induction calme (THURIES).

Comme la majorité des anesthésiques, il déprime la VENTILATION.

. Pour THURIES, la ventilation resterait suffisante dans les plans légers et l'assistance ne deviendrait nécessaire que dans les plans profonds.

. D'après ANDERSEN (1961) et OWER (1961) pendant l'induction il y a augmentation du volume/minute, puis stabilisation avec une respiration ample et régulière, plus rapide que la normale de 20 à 40 p.cent, tandis que

la ventilation/minute se fixe à une valeur subnormale (5.500 lit. en moyenne). Ensuite, au fur et à mesure de l'approfondissement de la narcose, la plupart des auteurs note une dépression respiratoire avec diminution du rythme et du volume/mn pouvant conduire à l'apnée si l'on continue à accentuer la narcose.

. DELEUZE (1963) et ROUX (1963) n'ont jamais observé d'apnée car ils n'ont pas poussé l'anesthésie jusqu'au niveau nécessaire pour la déclencher. ROUX a toujours laissé ses malades en ventilation spontanée au deuxième plan d'anesthésie et a toujours conservé ainsi des chiffres de ventilation/mn satisfaisants ; des déterminations en série de la pO_2 du sang artériel ont montré des valeurs normales ou légèrement supérieures à la normale.

M. FAURE a toujours maintenu ses malades en ventilation contrôlée et tous ont repris une ventilation spontanée efficace dans les vingt minutes suivant l'interruption de la vaporisation de l'agent anesthésique.

La dépression respiratoire provoquée par le méthoxyflurane serait due à une action propre sur les centres respiratoires et à une diminution de réflexe de Hering-Breuer.

Tous les auteurs constatent une augmentation de la compliance thoraco-pulmonaire, ce qui entraîne :
- une assistance ventilatoire manuelle facile (THURIES)
- une ventilation mécanique aisée (M.FAURE)
- des pressions endo-trachéales basses (ROUX)
- une diminution des doses de curare habituellement nécessaires en chirurgie thoracique (M.FAURE).

Action sur l'appareil circulatoire

A fortes concentrations le méthoxyflurane est un puissant dépresseur cardiaque direct.

Expérimentalement chez le Chien (NORTH, 1961, BAGWELL et WOODS, 1962) au fur et à mesure que l'on augmente la concentration de l'agent anesthésique et la profondeur de la narcose, la force contractile du myocarde diminue ainsi que la pression aortique moyenne et le débit cardiaque.

Chez l'homme la plupart des auteurs retrouvent cette action dépressive :

- WALKER (1962) BRASSARD (1963) observent une baisse de force contractile du myocarde de 48 p.cent pour un pourcentage de méthoxyflurane égal à 2. Les pressions systoliques et diastoliques varient parallèlement et remontent d'ailleurs sous l'effet de drogues analeptiques ; les modifications de la pression systolique sont parallèles aux modifications de la force contractile. Ils observent d'autre part en anesthésie profonde une bradycardie qui est réversible sous l'action de l'atropine.

Mac CAFFREY et MATE (1963) ne retrouvent ces effets cardio-vasculaires qu'à l'induction. Une fois le niveau convenable d'anesthésie atteint, la plupart des malades montrent une stabilité cardio-vasculaire remarquable.

Pour THURIES, l'hypotension semble proportionnelle au degré de "penthranisation" au point que le seul aspect de la courbe tensionnelle permet de juger instantanément du plan atteint. D'autre part les stimuli chirurgicaux n'affectent en rien la courbe, traduction d'une bonne protection neuro-végétative.

La stabilité tensionnelle, malgré la diminution de la force contractile du myocarde serait liée à une élévation réactionnelle inversement proportionnelle de la résistance vasculaire périphérique (ROUX, 1965, JARMANN et EDGHILL, 1963), ce qui expliquerait la pâleur marquée de certains malades après un certain temps d'anesthésie, et la diminution du saignement capillaire.

Pour PERREAULT et LAJOIE (1964), la chute de tension artérielle observée à l'induction serait en relation directe avec la dose de Pentothal "starter" employée et avec la vitesse d'introduction des vapeurs de méthoxyflurane, hypotension s'accompagnant dans 60 p.cent des cas d'une bradycardie.

L'étude électrocardiographique n'a pas montré d'anomalies, et l'administration de méthoxyflurane à des malades présentant des troubles du rythme, en particulier une fibrillation auriculaire, n'a pas entraîné de modification du tracé (JARMANN et EDGHILL).

Pour beaucoup d'auteurs il semble qu'il soit possible d'associer méthoxyflurane et adrénaline.

ANDERSEN (1961) Mac CAFFREY et MATE (1965) ont employé l'adrénaline localement dans des interventions O.R.L.

POWER (1961) a injecté de l'adrénaline à 22 malades sans réaction défavorable.

JACQUES et HUDON (1965) n'ont pas observé d'arythmie après injection sous-cutanée d'adrénaline à la dose de 0,001 à 0,002 mg/kg.

Action myorésolutive

L'action myorésolutive du méthoxyflurane dépendrait d'un effet direct sur la moelle

(NGAI et TANK, 1962). Elle est supérieure à celle de l'éther, mais comme pour celui-ci le relâchement musculaire, en particulier de la paroi abdominale, est obtenu au prix d'une imprégnation relativement poussée. Aussi, si cela est nécessaire, est-il préférable d'adjoindre des myorésolutifs, en sachant que leur posologie devra être réduite.

Action sur le foie

Tout agent halogéné est suspect a priori quant à son action hépatique.

- Expérimentalement, des surdosages sont susceptibles de provoquer une discrète dégénérescence graisseuse des zones centrolobulaires. (NORTH 1961, CALE 1962, MORRICA 1962).

- Cliniquement :
. Pour THURIES, le retentissement serait direct.
. WASMUTH (1960) MAZZONI et MANNI décrivent des perturbations des fonctions hépatiques analogues à celles provoquées par l'éther, en particulier des troubles de la rétention de la BSP.
. HARMANN et EDGHILL (1963) ont étudié les variations de la bilirubine, des phosphatases alcalines, des transaminases, des tests de floculation, sans déceler d'effets appréciables.

Action sur le rein

- Le retentissement rénal du méthoxyflurane est analogue à celui des autres agents anesthésiques par inhalation (ROUX).

Les malades de M. FAURE ont récupéré une diurèse normale le soir ou le lendemain de l'intervention.

PADDOCK (1964) a étudié le retentissement rénal en mesurant : l'acidité titrable, l'excrétion d'ammoniaque, l'élimination protéique, la clearance de la créatinine, l'élimination de la BSP, et dans le sang : l'urée, le sodium, le potassium, le chlore et les bicarbonates. Il n'a pas constaté de modifications notables par rapport à un lot témoin ayant reçu penthiobarbital et curare. Il conclut que le méthoxyflurane ne semble pas susceptible d'induire une insuffisance rénale chez un sujet à rein sain. Mais le comportement de l'insuffisant rénal reste inconnu.

Action sur les métabolismes

- DOBKIN et SONG (1962) trouvent une légère tendance à l'acidose dans les interventions de longue durée, perturbations qui se corrigent après l'intervention.

- M. FAURE n'a trouvé aucune anomalie per et post-opératoire, que ce soit de l'équilibre ionique, du pH de la pCO_2 ou la pO_2 dont les éventuelles modifications dépendraient plus de la ventilation que de l'agent anesthésique.

- Les avis diffèrent en ce qui concerne l'action du méthoxyflurane sur la glycémie :

. MAZZONI et MANNI trouvent une hyperglycémie constante qui apparaît à l'induction, se maintient pendant l'anesthésie et disparaît après l'intervention.

. Pour DOBKINS et FEROUK, la glycémie est inchangée en ventilation spontanée et diminue en respiration assistée.

. Pour MILLAR et MORRIS (1961) il n'y a pas de modification.

Action sur le tube digestif

- La sécrétion salivaire n'est pas augmentée.
- Le centre du vomissement ne semble pas stimulé.
- JARMANN et EDGHILL notent une diminution du tonus de la motilité intestinale.
- Les malades de M. FAURE (chirurgie thoracique) ont repris un transit normal en moyenne au 3e, 4e jour.

Action sur l'oeil

Au stade d'anesthésie chirurgicale :

- la sécrétion lacrymale et le réflexe palpébral sont supprimés
- les globes oculaires sont fixés en position centrale
- les pupilles sont en myosis.

La rapidité du réflexe pupillaire à la lumière constitue un bon signe de la profondeur de la narcose :
. lentement positif, la profondeur de la narcose est satisfaisante
. rapidement positif, l'anesthésie est légère, il faut augmenter la vaporisation car rapidement apparaissent les signes de réveil, mydriase et larmoiement
. nul, l'anesthésie est profonde, et il faut surveiller les signes cardiovasculaires pour dépister un éventuel surdosage que confirmerait une dilatation pupillaire avec disparition du photomoteur. Cette mydriase apparaît avant que ne s'installe une dépression circulatoire irréversible. L'allègement de la narcose entraîne rapidement la réapparition de la réactivité pupillaire à la lumière (ROUX).

Action sur le sang

M. FAURE ne signale aucune modification du

saignement opératoire chez ses malades de chirurgie thoracique.

Dans sa thèse de 1963, ROUX notait que jusqu'à cette date, aucun auteur n'avait mentionné de modifications des éléments figurés du sang et des mécanismes de la coagulation.

THURIES (1963) a été le premier à signaler l'existence d'une hypocoagulabilité sanguine post-opératoire du premier au septième jour suivant l'intervention et d'une activation du système fibrinolytique.

C'est la lecture de cet article qui nous a incité à entreprendre le travail que nous exposons plus loin.

o

Association de drogues

Le méthoxyflurane a été associé à de très nombreuses drogues ; nous citerons les principales.

Penthiobarbital :

En raison de la lenteur de l'induction au méthoxyflurane seul, beaucoup d'auteurs préconisent l'induction au Penthiobarbital avec relai par le méthoxyflurane.

Le Penthiobarbital accentue la dépression respiratoire et impose souvent l'assistance ventilatoire ; ceci a pour effet de supprimer les signes cliniques ventilatoires et d'augmenter les risques de surdosage, comme chaque fois que l'on utilise de cette manière tout agent par inhalation. Néanmoins M. FAURE a eu recours systématiquement à la ventilation artificielle sans le moindre incident.

Pour THURIES, l'induction au Penthiobarbital impose le maintien d'une anesthésie légère et il préfère recourir à l'Hydroxydione. Le Penthiobarbital augmente la dépression myocardique et l'hypotension, et la plupart des auteurs recommandent d'attendre la stabilité des coordonnées cardio-vasculaires avant d'introduire le méthoxyflurane dans le circuit.

Néanmoins si les doses de Penthiobarbital sont modérées (en moyenne 25 cg dans la technique utilisée au Département d'anesthésie de Saint-Antoine) la répercussion sur les coordonnées cardio-vasculaires reste dans des limites fort acceptables (Obs. n°11, 12, 13, 14, 15, 16).

L'hydroxydione qu'utilise THURIES à l'induction de manière à ne pas modifier la ventilation a l'inconvénient de potentialiser l'action hypotensive du méthoxyflurane.

Les myorésolutifs

- La succinylcholine est employée par de nombreux auteurs pour des intubations précoces. Elle ne potentialise pas les effets cardio-vasculaires du méthoxyflurane. M. FAURE (thèse 1963) la recommande en perfusion continue, avec ventilation mécanique.

- Les pachycurares par contre, potentialisent nettement l'action du méthoxyflurane, en particulier la D. Tubocurarine et il est nécessaire de réduire les doses. La Gallamine, aux doses cliniques, ne semble pas "antagoniser" la bradycardie éventuellement déclenchée par l'agent anesthésique (MACQUAIRE J., thèse 1965).

Les neuroplégiques

HUGUENARD et DELEUZE ont associé les neu-

roplégiques :
- Lévopromazine, Péthidine
- Diethazine, Péthidine, Hydergine

Induction par Penthiobarbital"starter" (30 cg) puis mise en route du mélange neuroplégique. L'adjonction de méthoxyflurane a eu comme seule conséquence de provoquer une stabilisation tensionnelle à un chiffre inférieur et une bradycardie plus marquée lors de l'association à l'hydergine.

Adrénaline

Comme pour tout anesthésique halogéné, il est intéressant de connaître les possibilités d'association avec l'adrénaline. Si HAMBORTH trouve que le méthoxyflurane se comporte comme le chloroforme, la majorité des auteurs pense que l'association est possible comme nous l'avons déjà signalé lors de l'étude de l'action cardio-vasculaire du produit.

DELEUZE, même en se plaçant dans les plus mauvaises conditions (anoxie, méthoxyflurane porté à 100°C injection rapide d'adrénaline I.V.) n'a pu obtenir expérimentalement de fibrillation.

Le diazepan qui est utilisé actuellement au Département d'anesthésie de Saint-Antoine comme agent d'induction à la place du Penthiobarbital, permet une induction douce agréable pour le malade et un relai facile par le méthoxyflurane, sans retentissement respiratoire ni cardiovasculaire.

o

ELIMINATION

Les urines ne contiennent que des quanti-

tés infimes de méthoxyflurane. On en retrouve seulement des traces dans la bile. Le produit est presque entièrement éliminé par voie pulmonaire. L'élimination est lente, ce qui impose l'interruption de la vaporisation environ 15 minutes avant la fin de l'intervention.

Le réveil est particulièrement calme et la majorité des auteurs insiste sur l'analgésie post-opératoire. M. FAURE n'a pas retrouvé cette analgésie et ses malades de chirurgie thoracique qui ont été maintenus en anesthésie légère ont reçu les doses habituelles d'analgésiques post-opératoires.

-:-

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS SUR LA FIBRINOLYSE

-:-

FIBRINOLYSE

-:-

Le terme de fibrinolyse a été créé par le physiologiste français DASTRE en 1893 pour désigner le phénomène qu'il venait d'observer à la fin d'une saignée abondante et rapide chez le Chien, entraînant un choc hémorragique hypovolémique majeur. Dans ces conditions le sang coagule encore mais le caillot se redissout rapidement et le sang lysé exerce alors une activité fibrinolytique vis-à-vis des caillots de sang normal.

La fibrinolyse est un système enzymatique spécifique qui doit son nom à cet effet le plus anciennement connu, la lyse de la fibrine. Elle a beaucoup de points communs avec la coagulation à laquelle elle se subperpose en physiologie et en pathologie.

Avant de rappeler les mécanismes qui régissent le système fibrinolytique il est utile d'apporter quelques précisions sur la terminologie employée, l'expression fibrinolyse recouvrant des phénomènes différents :

- Si on veut être rigoureux la fibrinolyse désigne seulement ce qui est en rapport avec le système de la plasmine et ses variations, la plasmine étant responsable de l'activité fibrinolytique.

La plasmine est un enzyme polyvalent qui peut attaquer entre autres substrats :

- la fibrine : fibrinolyse proprement dite
- le fibrinogène : fibrinogénolyse
- le caillot formé in vivo : thrombolyse.

On a l'habitude :

- sur le plan clinique d'utiliser le terme de fibrinolyse pour désigner les manifestations hémorragiques liées aux dérèglements du système de la plasmine. Sur le plan thérapeutique, d'employer le terme de thrombolyse pour désigner les traitements dont le but est d'induire la lyse d'un thrombus intra-vasculaire par une action sur le système de la plasmine.

o

L'enzyme responsable de la fibronolyse est la plasmine qui provient de l'activation d'un précurseur plasmatique inactif, la plasminogène. La production de plasmine est réglée par le jeu équilibré d'activateurs et d'inhibiteurs (voir tableau n°1).

Le plasminogène est une bêta-2-glycoprotéine dont le poids moléculaire est approximativement de 143.000. Son origine demeure encore mal connue. Des travaux récents (BARNHART et RIDDLE 1961 et 1963) ont apporté des arguments sérieux en faveur de son stockage et peut-être de sa synthèse dans certains granulocytes éosinophyles de la moelle osseuse.

La plasmine est une euglobuline thermostable dont le poids moléculaire moyen serait de 107.000. On peut l'obtenir en activant in-vitro le plasminogène, en l'absence de calcium, par autocatalyse, par le chloroforme, l'urokinase, et surtout la streptokinase.

La plasmine attaque essentiellement :
- la fibrine et le fibrinogène dont certains produits de dégradation sont doués de propriétés anticoagulantes.
- les deux facteurs labiles de la coagulation:

Selon ALBRECHTSEN on trouve une activité

- le facteur VIII (anti-hémophilique A)
- le facteur V (pro-accélérine)

Mais la plasmine agit également sur :
- un ou plusieurs facteurs du complément (d'où la possibilité de complications infectieuses)
- l'ACTH, la somathormone, le glucagon
- Diverses protéines plasmatiques et tissulaires
- l'hémoglobine (d'où hémolyse éventuelle)
- certains substrats synthétiques : des esters de l'arginine et de la lysine (action à la base de techniques de dosage). La production de plasmine est réglée par le jeu équilibré d'activateurs et d'inhibiteurs.

LE SYSTEME ACTIVATEUR

Il comporte des activateurs tissulaires et des activateurs plasmatiques.

Les activateurs tissulaires du plasminogène agissent directement sur le plasminogène qu'ils transforment en plasmine. On distingue des activateurs microsomiques et des activateurs humoraux.

Les activateurs microsomiques ont été identifiés dans les muscles (myocarde et myomètre) les ganglions lymphatiques, le rein, les surrénales, le poumon, le cerveau, la thyroïde, les ovaires, les éléments figurés du sang, et surtout dans les parois vasculaires (artère pulmonaire, veines et veinules). On les retrouve pratiquement dans tous les tissus sauf le foie, dans lequel on n'a pas retrouvé d'activateurs jusqu'à présent.

Les activateurs humoraux

Selon ALBRECHTSEN on trouve une activité

identique à celle des activateurs tissulaires dans les larmes, la salive, le lait, le liquide céphalorachidien, le liquide d'ascite et le liquide amniotique.

Dans certaines circonstances (stimuli physiologiques et pathologiques) certains activateurs tissulaires peuvent passer dans le plasma : activateurs plasmatiques et sériques.

Deux activateurs humoraux sont particulièrement importants :
- l'activateur prostatique et l'urokinase.

L'activateur prostatique, découvert par TAGNON en 1952 est une sécrétion normale de la prostate dans le sperme. Il est également sécrété par les néoplasies prostatiques et il passe dans le sang en cas de métastases osseuses, pouvant entraîner un syndrome fibrinolytique révélateur de l'affection.

L'urokinase dont l'action fibrinolytique avait été décelée par Mac FARLANE et PILLING (1947) a été identifiée par SOBEL (1952). On la trouve dans l'urine.

Les activateurs plasmatiques du plasminogène

Selon la conception de CHRISTENSEN et Mac LEOD, l'activateur plasmatique dériverait d'un précurseur normalement inactif ; le pro-activateur plasmatique, dont l'activation serait déclenchée par :

- le chloroforme
- la staphylokinase
- la streptokinase
- les lysokinases tissulaires, humorales et plasmatiques (en particulier le facteur XII de la coagulation)
- mais également au cours du Stress et de l'Anoxie.

En fait il y a actuellement une grande discordance d'opinions entre les chercheurs au sujet du pro-activateur.

o

LE SYSTEME INHIBITEUR

comporte des inhibiteurs naturels et des inhibiteurs synthétiques dont l'application thérapeutique a permis de réaliser de gros progrès dans le domaine de la prévention et du traitement des syndromes fibrinolytiques.

Les inhibiteurs naturels sont des pseudo-globulines ou des albumines thermolabiles dont l'activité est potentialisée par les ions calcium.

Ils seraient synthétisés dans le foie qui rappelons-le est pratiquement dépourvu d'activateurs. Ceci va de pair avec l'abaissement du taux sérique des inhibiteurs chez les cirrhotiques, chez lesquels le risque de fibrinolyse anormale est bien connu.

- Les inhibiteurs naturels se répartissent suivant leur point d'impact en anti-activateurs et en anti-plasmines.

Les anti-activateurs sont actifs vis-à-vis des activateurs du plasminogène. On en trouve dans le plasma, le sérum et les tissus. Parmi eux l'inhibiteur de N. Shulman est un inhibiteur commun à trois systèmes : ceux de la fibrinolyse de la coagulation, et de la trypsine ; il pourrait également se comporter comme une anti-plasmine.

Quant à l'anti-streptokinase (qui est une antilosokinase) il s'agit d'un anticorps antistreptococcique présent à un taux quelconque chez tous les individus.

Les anti-plasmines antagonisent directement la plasmine. Alpha-globulines, activées par l'ion calcium, elles seraient synthétisées dans le foie et passeraient ensuite dans le plasma, le sérum et les plaquettes.

FLETCHER a montré en 1960 qu'il existe dans le plasma une quantité d'antiplasmine supérieure de 60 p.cent à la quantité de plasminogène (et par conséquent de plasmine potentielle). L'organisme normal est ainsi protégé contre la mise en circulation de plasmine libre, et contre la fibrinolyse qu'elle entraînerait.

Les inhibiteurs synthétiques, thérapeutiques se répartissent également en anti-activateurs et en anti-plasmines.

Les anti-activateurs de synthèse sont des acides aminés. On connaissait les propriétés anti-protéolytiques de la lysine et de l'ornithine. En 1953, OKAMOTO a mis au point un corps voisin des précédents : l'acide epsilon amino-caproïque, anti-activateur pratiquement spécifique du système plasminogène-plasmine. Seul produit couramment utilisé en clinique, il exerce à la fois in vivo et in vitro une inhibition compétitive vis-à-vis de tous les activateurs du plasminogène.

Il répond à la formule suivante :

$$H^2N - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - COOH$$

qui est proche de celle de la lysine

$$H^2N - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - \underset{\displaystyle NH^2}{\overset{\displaystyle |}{CH}} - COOH$$

de l'ornithine :

$$H^2N - CH^2 - CH^2 - CH^2 - \underset{\underset{NH^2}{|}}{CH} - COOH$$

Deux autres acides aminés sont actuellement à l'étude :

- l'AMCHA (acide-4-amino-méthyl-cyclohexane-carboxyliquo et le PAMBA (acide para-amino-méthyl-benzoïque) qui seraient beaucoup plus puissants que l'EAAC.

Ces produits sont peu actifs vis-à-vis de la plasmine. Ils permettent seulement une thérapeutique préventive. Quand il y a de la plasmine circulante, ils sont insuffisants, et il faut recourir aux produits du groupe suivant.

Les antiplasmines actuellement utilisées en thérapeutique sont deux inhibiteurs d'origine tissulaire animale :

l'Inhibiteur pancréatique de peptidase (KUNITZ)
l'Inhibiteur parotidien de Kalliersine (FREY)

Leur activité anti-protéolytique s'étend non seulement à la plasmine, mais aussi à d'autres protéines, à la trypsine et à la chymotrypsine. Ils agissent accessoirement vis-à-vis des activateurs du plasminogène.

Ces produits directement actifs vis-à-vis de la plasmine, sont utilisés à titre curatif, alors que l'EAAC est employé à des fins préventives.

o

La mise en jeu du système fibrinolytique (dont le dernier maillon, la formation de plasmine, résulte du jeu de deux systèmes antagonistes, le système activateur et le système inhibiteur) aboutit à des résultats très différents dans le sang circulant et au niveau d'éventuel thrombus.

Dans le sang circulant il y a PRE-FIBRINOLYSE qui peut être suivie de protéolyse.

En effet, quand un activateur du plasminogène apparaît dans le sang circulant, il se heurte aux anti-activateurs naturels. S'il les déborde, il peut alors transformer le plasminogène en plasmine. Celle-ci, à son tour, va être inhibée par les anti-plasmines qui nous l'avons vu se trouvent en quantités très abondantes dans le plasma.

Aussi si l'activation n'est pas trop brutale et si il n'y a pas de déficit majeur en inhibiteurs, on aura seulement un état PRE-FIBRINOLYTIQUE sans traduction clinique particulière.

Un état fibrinolytique ne pourra se constituer que dans le cas où les mécanismes inhibiteurs auront été débordés, permettant l'apparition de plasmine dans la circulation. Comme la plasmine s'attaque plus au fibrinogène et aux substrats protéiques qu'au thrombus, il y aura plutôt fibrinogénolyse et protéolyse diffuse que fibrinolyse vraie.

Au niveau du Thrombus, on sait que la fibrine adsorbe de grandes quantités de plasminogène. Et, si les caillots sont pauvres en inhibiteurs, et difficiles à pénétrer pour la grosse molécule de plasmine, par contre la petite molécule des activateurs y pénètre facilement. Il en résulte que ces activateurs peuvent activer le plasminogène adsorbé, avec formation in situ de plasmine.

Ce serait là un des mécanismes de la thrombolyse spontanée.

o

On ne saurait envisager une étude même succincte des mécanismes extrêmement complexes de la fibrinolyse sans parler des interactions qui existent entre la fibrinolyse et la coagulation ; en particulier il est indispensable de rappeler l'action de la plasmine sur la coagulation, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire des produits de dégradation du fibrinogène. Ces notions sont en effet capitales quand on désire pratiquer une étude de la fibrinolyse et nous y reviendrons quand nous envisagerons les tests auxquels nous avons fait appel pour tenter de mettre en évidence une éventuelle action fibrinolytique du méthoxyflurane.

Les deux systèmes enzymatiques, celui de la coagulation (thrombine) et celui de la fibrinolyse (plasmine) présentent une parenté évidente (voir tableau n°2). Chacun des deux systèmes est activable par un double mécanisme ; plasmatique (ou intrinsèque) et tissulaire (ou extrinsèque). Tandis que la thrombine en transformant le fibrinogène en fibrine va conduire in vivo à la formation d'un thrombus et in vitro un caillot, la plasmine va détruire le caillot et le thrombus quand il aura rempli son rôle hémostatique.

"Il faut donc qu'il existe un mécanisme régulateur fondamental du débit des deux systèmes déterminant in vivo, à l'état normal, d'abord une coagulation hémostatique, puis une fibrinolyse post-hémostatique" (LEROUX).

Les rapports entre fibrinolyse et coagulation sont schématiquement les suivants :

- Les ions calcium, indispensables à tous les stades de l'hémostase potentialisent les inhibiteurs de la fibrinolyse.

- le système de la thrombine et celui de la plasmine présentent des phénomènes d'activation qui sont communs :
  - dans l'activation intrinsèque, le facteur XII qui initie les mécanismes de la coagulation, est également un activateur de la plasmine.

  - dans l'activation extrinsèque, le traumatisme tissulaire libère non seulement le facteur III de la coagulation, mais aussi un activateur du plasminogène.

- L'inhibiteur de Shulman joue un rôle régulateur en se comportant comme un inhibiteur commun aux deux systèmes. Il intervient comme une anti-thromboplastine et comme un anti-activateur du plasminogène.

Quand des activateurs de la plasmine apparaissent dans la circulation, l'inhibiteur se déplace de sa combinaison avec l'antagoniste, se fixe aux activateurs ce qui va favoriser la coagulation ; le premier signe indirect d'un état préfibrinolytique sera une hypercoagulabilité. Inversement, en cas de coagulation intra-vasculaire massive, l'inhibiteur se fixe à son antagoniste dans le système de la thrombine, libérant les activateurs du plasminogène, d'où la possibilité d'une hyperfibrinolyse.

Les plaquettes qui interviennent tout au long de l'hémostase, et le facteur stabilisant de la fibrine (XIII) qui joue un rôle capital dans l'élaboration du caillot, sont doués de propriétés antifibrinolytiques.

- Enfin la plasmine perturbe profondément les mécanismes de l'hémostase :

- en attaquant les facteurs de la coagulation :

. En particulier le V et le VIII, si bien qu'après l'hypercoagulabilité des états préfibrinolytiques le premier signe de protéolyse sera une hypocoagulabilité.

. mais également la prothrombine et la thromboplastine.

- par la dégradation du fibrinogène qui donne naissance à des anticoagulants :

. L'anti-thrombine VI, anti-thrombine immédiate, est également un inhibiteur de la polymérisation des monomères de fibrine.

. Un inhibiteur de la thromboplastinoformation.

. Un inhibiteur de l'adhésion, de l'agrégation et de la métamorphose visqueuse des plaquettes.

-:-

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA FIBRINOLYSE

-:-

De cette étude des mécanismes de la fibrinolyse découlent logiquement les techniques qui visent à mettre en évidence un trouble pathologique de ce système enzymatique. En pratique on a recours à des techniques globales ou semi-analytiques (réunies dans le tableau n°3 emprunté à LEROUX).

Diagnostic des états préfibrinolytiques

Ils évoluent souvent dans le contexte d'une hypercoagulabilité.

On les dépiste essentiellement par le test de Von Kaulla :

Mesure du temps de lyse spontanée des euglobulines plasmatiques :

Principe : le plasminogène et ses activateurs sont des euglobulines mais pas les inhibiteurs. Le temps de lyse des euglobulines réalise donc une exploration globale des activateurs circulants.

Résultats : pour LEROUX
normalement la lyse spontanée se fait en 3 heures environ.

Pathologique quand inférieur à 80 minutes
alarmante quand inférieur à 30 minutes.
LEROUX préconise l'étude thrombodynamographique (PRP et surtout PDP) qui apporterait une meilleure précision.

TESTS	INTERPRETATION
I - DIRECTS Mesure du temps de lyse spontanée - DU SANG FRAIS COAGULE en tubes	Présence de plasmine libre Le test le plus grossier, influencé par la coagulation
- DU PLASMA COAGULE par la thrombine	Test encore grossier mais indépendant de la coagulation
- AU THROMBODYNAMOGRAPHE Enregistrement de la lyse des caillots du plasma riche en plaquettes (PRP) et du plasma déplaquetté (PDP)	Beaucoup plus sensible que les tests similaires en tubes. Lyse plus précoce et plus rapide en l'absence des plaquettes
- DU CAILLOT D'UN PLASMA TEMOIN COAGULE EN PRESENCE DU PLASMA OU DU SERUM ETUDIE (thrombodynamographie)	Met en évidence l'activité lytique dans les fibrinolyses extrêmes. Importance clinique considérable.
- DU CAILLOT DU PLASMA DILUE OU CHAUFFE	Augmentation des activateurs Nombreuses variantes. Une notable partie des inhibiteurs est éliminée.
- DU CAILLOT DES EUGLOBULINES, coagulées par le calcium ou la thrombine (test de Von Kaulla et variantes), en tubes, ou par thrombodynamographie (en présence ou en l'absence de plaquettes et du facteur XII activé par	Tests sensibles, les inhibiteurs sont des euglobulines. Mesurent l'activité totale des activateurs. Applications cliniques majeures.

II - INDIRECTS Tests de coagulation - Temps de thrombine	Présence de plasmine libre Sensible, influencé par le taux du fibrinogène et de ses produits de dégradation (antithrombine VI)
- Temps de Quick - Dosage des facteurs V et VIII - Consommation de la prothrombine - Test plasmatique de thromboplastinoformation.	Demandent une interprétation à la lumière du contexte, indiquent la chute des facteurs V et VIII, substrats de la plasmine.

TABLEAU N° 3 - Tests les plus usuels du diagnostic biologique des états préfibrinolytiques et des fibrinolyses en clinique.

Diagnostic des fibrinolyses vraies avec protéolyse

Elles sont caractérisées par la présence dans le plasma de plasmine libre qui entraîne une hypocoagulabilité en raison de l'atteinte de 3 substrats principaux : le V, le VIII et le fibrinogène.

- Cette atteinte de la coagulation est objectivée par :

. les dosages du V et du VIII
du fibrinogène
du complexe prothrombinique
. Le test de génération de la thromboplastine
. Le temps de Quick (taux de prothrombine)
. Le temps de thrombine qui sera d'autant plus allongé que la fibrinogénémie sera basse et la production d'antithrombine VI plus élevée.
"L'association d'un allongement du temps de Quick et du temps de thrombine est particulièrement évocateur d'une protéolyse plasmatique" LEROUX.

La lyse est mise en évidence :
- par le test de Von Kaulla inférieur à 30 minutes
- par l'étude de la lyse du caillot de sang total ou de plasma.

- Le thrombodynamogramme serait beaucoup plus sensible. Il permet de dépister des lyses plus frustes et il a l'avantage de mettre en évidence les troubles de la coagulation associés.

-:-

BASES DE NOTRE EXPERIMENTATION

-:-

Comme nous l'avons signalé, c'est une publication de THURIES parue en 1963 (un nouvel anesthésique par inhalation, le méthoxyflurane : étude clinique et biologique portant sur 100 cas, application à l'anesthésiologie militaire), qui a motivé notre travail. En effet, dans cette étude, l'auteur signale des perturbations de l'hémostase apparues après l'administration de méthoxyflurane.

Selon THURIES "les variations du temps de saignement sont infimes. L'allongement du temps de coagulation, du temps de Quick, la chute encore plus marquée des valeurs du thrombotest d'Owren démontrent que sous l'influence d'une anesthésie au méthoxyflurane, le malade passe par une phase d'hypocoagulabilité sanguine post-opératoire particulièrement nette du premier au quatrième jour, avec un maximum atteint le lendemain de l'intervention ; cette phase d'hypocoagulabilité se prolonge jusqu'au 7-8e jours post-opératoires, ainsi que le montre le tableau n°4.

L'ALLURE GENERALE DES COURBES INCITAIT A PENSER QUE L'HYPOCOAGULABILITE QU'ELLES TRADUISAIENT DEVAIT ETRE MAXIMALE AU MOMENT MEME DE L'ANESTHESIE AU METHOXYFLURANE ET QU'IL NE S'AGISSAIT PAS D'UNE ACTION SECONDAIRE, MAIS BIEN CONCOMITANTE DE L'IMPREGNATION DU SANG EN VAPEURS ANESTHESIQUES.

La structure halogénée du méthoxyflurane

incitait d'autre part au rapprochement avec le chloroforme dont on connaît l'action inhibitrice de l'antiprotéolyse.

Ces constatations conduisirent THURIES à mesurer, en général en fin d'intervention, la calcémie dont les variations se révélèrent minimes à doser le fibrinogène qui s'avéra très relativement diminué, et à mesurer le temps de lyse des euglobulines. Sur 14 tests de Von KAULLA 4 furent inférieurs à 3 heures, dont un à 1 heure 10 minutes, avec un retour à la normale le lendemain de l'intervention.

THURIES concluait : "ces constatations d'un abaissement du taux du fibrinogène circulant et d'une tendance fibrinolytique sont extrêmement troublantes. Elles semblent en contradiction avec la clinique ; à notre connaissance il n'existe pas à ce jour d'observation d'hémorragies incoercibles sous "penthranisation". Elles doivent cependant inciter à la prudence et faire écarter le méthoxyflurane des interventions réputées fibrinolytiques".

°

Si au cours d'une utilisation clinique du méthoxyflurane déjà longue, nous n'avons jamais noté d'augmentation de saignement per-opératoire, il nous est apparu utile d'entreprendre une exploration biologique plus rigoureuse de nos malades afin de tenter de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse émise par THURIES, à savoir que le retentissement du méthoxyflurane sur l'hémostase serait maximum en cours d'anesthésie. Pour cela, négligeant volontairement la période post-opératoire, nous avons fait pratiquer chez des malades recevant du méthyxoflurane comme anesthésique de base, en période pré-

comme anesthesique de base, en période pré-

et post-opératoire immédiate, les tests classiques qui visent à mettre en évidence un déséquilibre du système fibrinolytique. Des témoins recevant des anesthésies de types variés furent soumis à une exploration identique.

o

Cette exploration biologique a comporté les examens suivants :

- sur le sang total : rétraction du caillot
  temps de lyse
- sur le plasma : temps de Howel
  temps de lyse
- temps de lyse des euglobulines
- dosage du fibrinogène
- mesure du temps de thrombine
- dosage du complexe prothrombinique
- et pour quelques malades, étude thrombodynamique.

Ces examens réalisent :

1) une exploration de la coagulabilité globale
   . temps de Howel
   . T D G

2) Une exploration analytique de la coagulation
   . Complexe prothrombinique qui explore:
- le facteur II (prothrombine)
- le facteur V (pro-accélérine)
- le facteur III (pro-convertine)
- le facteur X (facteur Stuart)

. temps de thrombine qui explore la fibrinoformation c'est-à-dire la réaction fibrinogène fibrine, et qui dépend du taux du fibrinogène, mais aussi des antithrombines éventuelles présentes dans la circulation (et en particulier - l'anti-thrombine VI, pro-

duit de dégradation du fibrinogène).
. Dosage du fibrinogène.

3) Une exploration du temps thrombodynamique de l'hémostase :
. Rétraction du caillot
. T D G

4) Une exploration du système fibrinolytique directe :
Temps de lyse du caillot du sang total et du plasma
Temps de lyse des euglobulines (exploration globale des activateurs circulants)
T D G

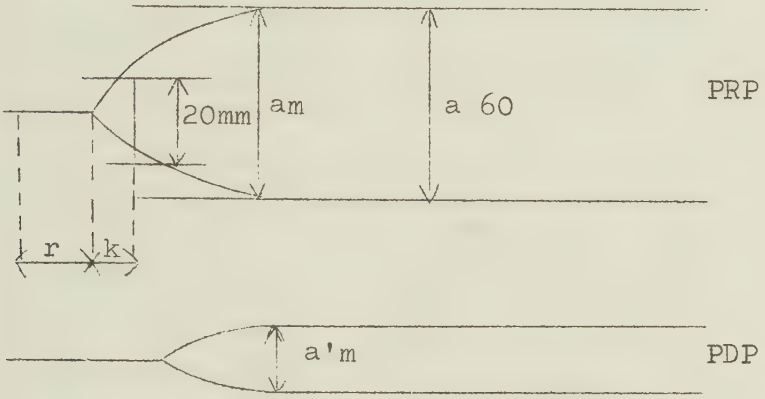
indirecte :
Retentissement sur la coagulation en cas de plasmine circulante.

5) Enfin le thrombodynamogramme (TDG) apporte des renseignements sur :

- la coagulabilité globale
- les différentes étapes de la coagulation
- le temps thrombodynamique de l'hémostase
- le fibrinogène
- les plaquettes
- une lyse éventuelle

Le principe de la méthode est bien connu. Nous rappelons seulement les valeurs et la signification des principales constantes du tracé thrombodynamographique, ainsi que ses modifications éventuelles en cas de déséquilibre du système fibrinolytique.

THROMBODYNAMOGRAMME PHYSIOLOGIQUE



- Le thrombodynamogramme physiologique du plasma riche en plaquettes (PRP)présente trois parties qui correspondent chacune à une phase de la coagulation :

- Un segment rectiligne initial qui correspond au temps nécessaire à l'élaboration de la fibrine (mais la thrombine et la fibrino formations étant très rapides, ce segment représente pratiquement la thromboplatino formation).

- Une zone d'écartement des deux branches: élaboration du caillot et accroissement de ses propriétés dynamiques jusqu'à un maximum.

- Une zone de rapprochement progressif et lent des deux branches du tracé : rétraction du caillot.

- L'aspect du tracé dépend des plaquettes ainsi que le montre l'étude d'un plasma dépourvu de plaquettes (PDP). L'absence de plaquettes entraîne trois modifications :

- un trouble de la thromboplastinoformation (allongement du segment rectiligne)
- une altération des propriétés dynamiques du caillot (réduction de l'écartement maximum des deux branches du tracé)
- une absence de rétraction du caillot (parallélisme des deux branches du tracé)
- Ces constatations ont permis de définir 2 sortes de constantes :

- Constante r : mesure du segment initial rectiligne correspondrait pour LEROUX à la vitesse de génération de la thromboplastine.

- Constante k : distance comprise entre la fin de r et le point où les 2 branches du tracé ont un écartement de 20 mm.
Elle correspond aux propriétés dynamiques du caillot en l'absence de plaquettes, c'est-à-dire liées au seul fibrinogène.

Ce serait pour LEROUX une constante de thrombine : plus k est petite, plus vite apparaît la quantité minimale de thrombine capable de former un caillot visible.

- Constante r + k correspond au temps de coagulation.

. Des constantes transversales :
- constante am :
  - mesure l'écartement maximal des deux branches du tracé ;

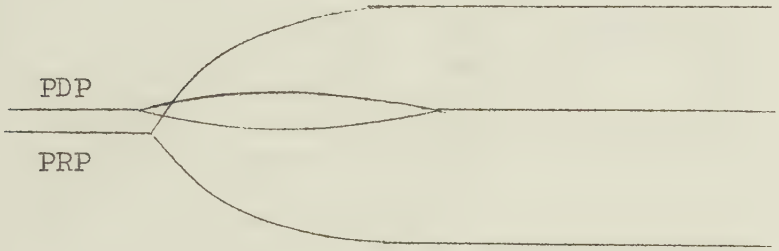
  - dépend du fibrinogène et des plaquettes.

- Les mesures comparatives des am, a_{60} (au bout d'une heure) a_{120} (au bout de 2 heures) permettent de juger l'intensité de la rétraction du caillot.

LE THROMBODYNAMOGRAMME AU COURS DES FIBRINOLYSES

. Les états pré-fibrinolytiques ne modifient

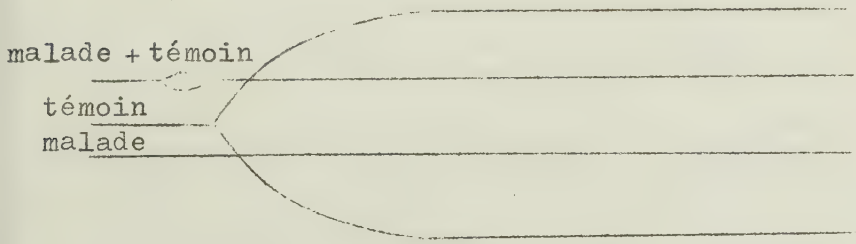
guère l'aspect du TDG-PRP. Mais pour LEROUX, l'aspect du PDP (image en fuseau) représenterait un test plus sensible que le Von Kaulla, comme le montre le schéma suivant (lyse isolée du PDP alors que le PRP est normal).



Les ETATS FIBRINOLYTIQUES VRAIS retentissent sur le TDG-PRP et se traduisent par une diminution d'amplitude de am avec rapprochement rapide des deux branches (image en fuseau).

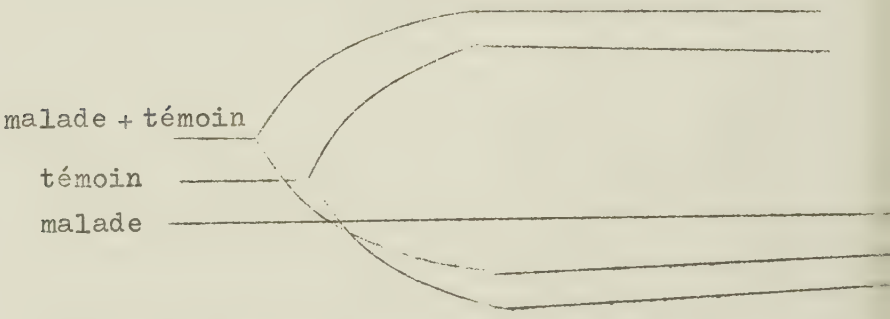
. soit isolée (r + k) étant normale ou peu allongée.

. soit associée à un allongement important de r + k avec au maximum un trait rectiligne.



Le TDG n'est pas corrigé par le plasma du témoin.

- Le TDG permet d'autre part de différencier l'afibrinogénémie par fibrinolyse des afibrinogénémies de consommation par coagulation intra-vasculaire massive.



Le TDG du malade est donc corrigé par le plasma du témoin.

-:-

CHOIX DES MALADES

-:-

- Les malades ont été répartis en deux lots:

- le premier dans lequel le méthoxyflurane a représenté l'anesthésie de base

- le second témoin, comportant des types variés d'anesthésie.

Dans la grande majorité des cas, le méthoxyflurane a été administré pour des interventions périphériques, de durée moyenne, pour diverses raisons :

- parce qu'il apparaît qu'il s'agit d'une indication très nette de cet agent anesthésique, en accord avec MACQUAIRE J. qui, dans sa thèse remarquable, a consacré un long chapitre aux indications du méthoxyflurane en anesthésie générale

- parce que cette chirurgie peu hémorragique, peu choquante, ne semble pas a priori susceptible d'induire une activité fibrinolytique à traduction clinique importante

- parce que, en dehors, des drogues de prémédication de l'induction par des doses modérées de Penthiobarbital (en moyenne 25 cg) et du mélange oxygène-protoxyde d'azote qui a servi de support à la vaporisation du méthoxyflurane, ce dernier a été le seul agent anesthésique utilisé de manière à étudier une action éventuelle la plus pure possible.

Dans le but d'éviter tout degré d'anoxie

qui, nous l'avons vu, est un facteur d'activation du plasminogène, nous avons mis à profit deux des qualités du méthoxyflurane :

- sa puissance, permettant une large oxygénation ;
- la bonne qualité de la ventilation pulmonaire en anesthésie légère
- évidemment, et nous y reviendrons dans la discussion des résultats obtenus, il est pratiquement impossible d'éliminer tous les facteurs susceptibles de déclencher un trouble du système fibrinolytique, ne serait-ce que par exemple le stress obligatoirement lié à l'agression chirurgicale et anesthésique.

Les interventions pratiquées sous méthoxyflurane se répartissent de la façon suivante: tableau n°5A.

TYPE DE CHIRURGIE	INTERVENTION	N° de l'observation
PERIPHERIQUE ORTHOPEDIQUE PLASTIQUE	ENCLOUAGE HUMERUS	1
	OSTEOTOMIE	2
	VARICES BILATERALES	3-14
	HALLUX VALGUS	4
	COXARTHROSE	5
	FRACTURE DE LA ROTULE	6
	GREFFE OSSEUSE POUCE	7
	GREFFE CUTANEE	8
	AMPUTATION ORTEIL	9
	SUTURE TENDON FLECHISSEUR POUCE	13
	MOBILISATION POUCE	15
	PSEUDARTHROSE POUCE	16
COU	THYROIDECTOMIE TOTALE	12
ABDOMINO-PELVIENNE	RETROVERSION UTERINE	10
	HERNIE INGUINALE	11

Tableau n° 5 A : METHOXYFLURANE

- Les interventions et les types d'anesthésie du lot témoin figurent dans le tableau 5 B.

o

TECHNIQUE D'ANESTHESIE

La technique d'administration du méthoxyflurane a été schématiquement la suivante :

- appareil : Marett-Heidbrink
- circuit : ouvert ou semi-ouvert
- prémédication : atropine
  Péthidine, Prométhazine, le plus souvent
- induction : penthiobarbital : 25 à 30 cg
  (remplacé actuellement par le Diazepan)
- protoxyde d'azote-oxygène
- introduction rapide du méthoxyflurane dans le circuit
- éléments de surveillance :
  . signes oculaires
  . signes respiratoires
  . T.A. et pouls
  . remplissage capillaire
  . saignement opératoire

La marche de l'anesthésie est clairement indiquée dans les observations n°11, 12, 13, 14, 15, 16.

-:-

TYPE DE CHIRURGIE	INTERVENTION	ANESTHESIE	l'observation
PERIPHERIQUE ORTHOPEDIQUE PLASTIQUE	TENOLYSE	PENTHIOBARBITAL - GALLAMINE PETHIDINE	17
	OSTEOTOMIE COUDE	PENTHIOBARBITAL - GALLAMINE PETHIDINE	20
	GREFFE CUTANEE	VALIUM - ETHER	21
	GREFFE CUTANEE	FLUOTHANE - PALFIUM	23
	PROTHESE TETE FEMORALE	DIPARCOL - DOLOSAL - PENTHIOBARBITAL	25
ABDOMEN	HERNIE INGUINALE	PENTHIOBARBITAL - GALLAMINE PETHIDINE	18
	EXPLORATION	VALIUM - PALFIUM - GALLAMINE - XYLOCAÏNE	19
	DUODENO - PANCREATECTOMIE CEPHALIQUE	PENTHIOBARBITAL - D - TUBOCURARINE - PETHIDINE - NOVOCAÏNE	22
	CHOLEDOCOTOMIE SPHINCTERECTOMIE	VALIUM - PALFIUM - GALLAMINE	24

Tableau n° 5 B : ANESTHESIES VARIEES

R E S U L T A T S

-:-

AGENT ANESTHESIQUE DE BASE = METHOXYFLURANE

OBSERVATIONS

-:-

Observation n°1 - DEJ... M.

Intervention : Enclouage humérus gauche
Pré-médication : Atarax : 1 ampoule
atropine: 1/4 mg
Anesthésie : méthoxyflurane
Durée : 1 heure
Exploration du système fibrinolytique :
voir tableau n°6.

o

Observation n°2 - LLA... E. 53 ans, sexe M.

Intervention : Ostéotomie
Induction : Penthiobarbital 30 cg
Anesthésie : Méthoxyflurane
Durée : 1 heure 30
Exploration du système fibrinolytique :
voir tableau n°6.

o

Observation n°3 - GAR... R. 30 ans, sexe M.

Intervention : Varices bilatérales
Pré-médication : atarax 1 ampoule
atropine 1/4 mg
Anesthésie : Induction : Penthiobarbital 35cg
Méthoxyflurane
Flexédil : 28 mg
Intubation : sonde de Magill

Durée : 2 heures 15 minutes
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°6.

°

Observation n°4 - FOI... R. 47 ans, sexe M.

Intervention : Hallux valgus
Pré-médication : péthidine 100 mg
prométhazine 50 mg
atropine 1/2 mg
Anesthésie : Induction : Penthobarbital 30 cg
Méthoxyflurane
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°6.

°

Observation n°5 - BOU... M. 46 ans, sexe F.

Intervention : coxarthrose droite
Antécédents : néant
Examens complémentaires : normaux
Pré-médication : Péthidine 50 mg
Prométhazine 25 mg
Atropine 1/4 mg
Anesthésie : Penthrane
Induction : Penthiobarbital 50 cg
Gallamine 40 mg
Sang A+ 500 ml
Durée : Intervention : 30 minutes
Anesthésie : 1 heure 10 (en raison de la mise en position opératoire)
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°6.

°

Observation n°6 - DEC... S. 68 ans, Sexe F.

Diagnostic : Fracture de la rotule droite

Intervention : Cerclage de la rotule + genouillère plâtrée
Antécédents : néant
Examens complémentaires :
Urée 0,30 g/l
Glycémie 0,97 g/l
Coagulation (la veille) :
taux de prothrombine : 68 %
TTH : Howell Héparine 1 u.
témoin 2' 11'
malade 2'2" 13'
Prémédication : Péthidine 50 mg
Prométhazine 25 mg
Atropine 1/4 mg
Anesthésie : Penthrane
Induction : Penthiobarbital 25 cg.
Durée : Intervention 50 minutes - anesthésie 30 minutes.
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°6.

o

Observation n°7 - MOK... B. 26 ans, sexe M.

Diagnostic : ancienne fracture ouverte infectée de la première phalange du pouce droit.

Intervention : greffe osseuse
Compte-rendu opératoire : On avait antérieurement fait un recouvrement du dos du pouce par lambeau pédiculé après ablation des séquestres visibles. Après la prise parfaite de cette greffe, on ouvre à nouveau et on passe par tranchée latérale un greffon cubital dans la première phalange ; greffon qui va jusqu'au bout du doigt.

Antécédents : néant
Examens complémentaires :
Urée 0,25 g/l
Glycémie 0,90 g/l
Groupe sanguin : O Rhésus +

Prémédication : Péthidine 50mg
Prométhazine 25 mg
Atropine 1/4 mg
Anesthésie : Penthrane
Induction : Penthiobarbital 25 mg
Durée : Intervention : 35 minutes
Anesthésie : 45 minutes
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°6.

o

Observation n°8 - DRI... J. 21 ans, sexe F.

Diagnostic : angiome ancien du pouce droit.
Intervention : Libération de greffe pédiculée.

La plastie pédiculée a été faite au Havre de façon médiocre par empochement du pouce après échec d'un lambeau tubulé. La main est empochée depuis 30 jours et le pédicule semble très étroit. Après libération, le lambeau saigne bien et peut être réappliqué pour refaire toute la face palmaire du pouce au dos de l'articulation interphalangienne. Il y a un tissu de granulation assez satisfaisant qui sera greffé dans un 2e temps.

Antécédents : Sciatique en 1951
Appendicectomie en 1953
Séjour en préventorium en 1958

Examens complémentaires :
Urée 0,30 g/l
Coagulation : taux de prothrombine 100 %

	Temps de Howell	Héparine 1 u.
témoin	1'40"	11'
malade	2'	11'30

glycémie 1 g/lit.
hémoglobine 73%

GR. : 3.480.000 GB. 7.600

PN : 50 PE : 0 PB : 0
Lympho.: 42 GL : 6 Mono: 2

Prémédication : Péthidine 50 mg
Prométhazine 25 mg
Atropine 1/4 mg

Anesthésie : Penthrane
Induction : Diazepan 25 mg
Durée : intervention : 45 minutes
Anesthésie : Penthrane 50 minutes

Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°6.

°

Observation n°9 - BEN... L.. 30 ans, Sexe M.

Diagnostic : Chevauchement du 4e orteil sur le 5e par cicatrice rétractile post-traumatique.

Intervention : amputation du 5e orteil
Antécédents : néant
Examens complémentaires :
Urée : 0,30 g/lit.
Glycémie : 1,20 g/lit.

Prémédication : Veille : 1 suppositoire Nembutal 60
Matin : Sédol 1 ampoule
Atropine : 1/4 mg

Anesthésie : Penthrane
Induction : Penthiobarbital 30cg

Durée : Intervention : 20 minutes
Anesthésie : 15 minutes

Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°6.

°

Observation n°10 - DEM... M. 30 ans, sexe F.

Intervention : Rétroversion utérine.

Antécédents : néant

Examens complémentaires : normaux

Prémédication : Péthidine 50 mg
Prométnazine 25 mg
Atropine 1/4 mg

Anesthésie : Penthrane
Induction : Penthiobarbital 40 cg
Flaxédil 30 mg

Durée : intervention : 35 minutes
anesthésie : 60 minutes

Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°6.

-:-

Observation n°11 - ALE... G. 59 ans sexe F.

Date de l'intervention : 31 mars 1965

Diagnostic : Hernie inguinale gauche

Intervention : Cure de Hernie

Antécédents : Néant

Examens complémentaires pré-opératoires :

Urée : 0,40 g/l
Glycémie : 0,85 g/l
Coagulation : Taux de prothrombine : 68 p.cent
Test de tolérance à l'héparine :
Temps de Howell - Héparine 1 U.

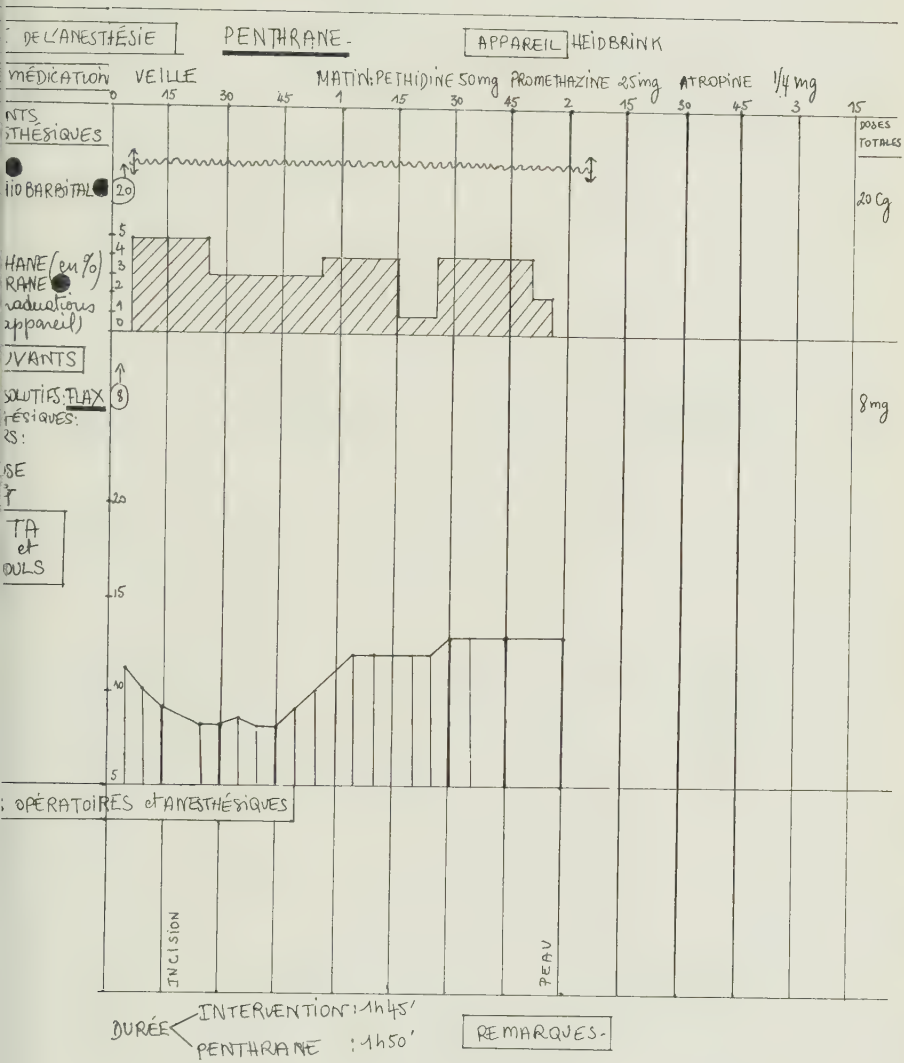
Témoin	1'50"	11'
Malade	1'50"	12'

EXPLORATION DU SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

Sang	Total	Plasma		Temps de LYSE des EUGLOBULINES	FIBRINE g/l	Temps de THROMBINE	T D G		Complexe Prothrombinique		
R-CA	LYSE	HOWELL	LYSE				r	am	II	VII-X	V
++GR	nulle en 24 h.	M 1'30"	"	T L en 4h40 M pas de L en 4h.40	1,60	M 21"	non enregistré		85 %	>100 %	85 %
++GR	nulle en 24 h.	M 1'30"	"	M L > 1h.30' < 2h.05'	1,60	M 23"			74 %	93 %	75 %

THROMBODYDAMOGRAMME : non enregistré.

ANESTHÉSIE


DE L'ANESTHÉSIE
PENTHRANE-
APPAREIL HEIDBRINK
MÉDICATION VEILLE
MATIN: PETHIDINE 50mg PROMETHAZINE 25mg ATROPINE 1/4 mg
0 15 30 45 1 15 30 45 2 15 30 45 3 15
DOSES TOTALES
IIO BARBITAL
20
20 Cg
HANE (en %)
RANE
adiations
appareil)
0 1 2 3 4 5
UVANTS
SOLUTÉS: FLAX
8
8 mg
TA et OULS
5 10 15 20
OPÉRATOIRES et ANESTHÉSIQUES
INCISION
PEAU
DURÉE
INTERVENTION: 1h45'
PENTHRANE : 1h50'
REMARQUES-

Observation n°12 - ARN... L.. 56 ans, sexe F.

Date de l'intervention : 9 décembre 1965
Diagnostic : Epithélioma thyroïdien avec métastase.
Intervention : Thyroïdectomie totale.
Compte-rendu opératoire : L'indication opératoire est posée malgré l'existence de métastases multiples, pour pouvoir pratiquer secondairement une irradiation efficace. Incision en cravate. Thyroïdectomie totale du lobe gauche qui est le plus envahi. A droite, on laissera une très discrète lame de parenchyme en arrière pour être sûr de respecter une parathyroïde (à gauche, les parathyroïdes n'ont pas pu être respectées).

Mise en place d'une lame de caoutchouc en Y dans la loge thyroïdienne.

Catgut O sur les muscles.
Fils et agrafes à la peau.

Antécédents : 1960 - Tuberculose pulmonaire stabilisée.
Etat général satisfaisant malgré la maigreur (43 kg pour 1,54 m).

EXAMENS COMPLEMENTAIRES PRE-OPERATOIRES :

Urée : 0,40 g/l
Glycémie : 1,05 g/l
Cholestérol :
total : 2 g/l
Estérifié : 1,40
E/T = 0,70
Phosphatases :
alcalines 21 U K et A
acides 3 U K et A

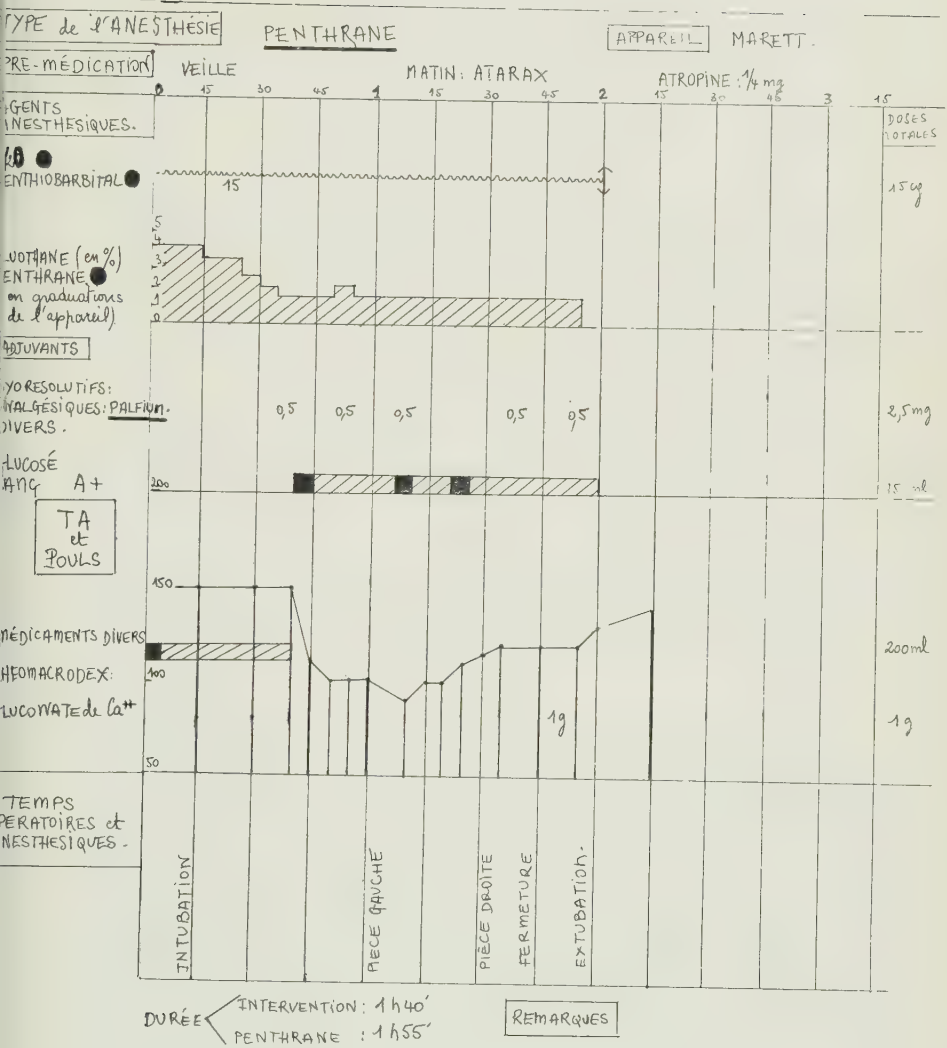
MB + 12 %
Fixation thyroïdienne de l'iode : légèrement diminuée
Protéinogramme du sérum :
Albumines 58 %
Globulines α1 4 %
α2 10 %
β 12 %
S/G = 1,38 γ 16 %

Hémogramme
GR 4 500 000
GB 5 400
PN 45 %
Lympho (P et M) 17 %
Grands lympho. 20 %
Monocytes 16 %
Hématocrite 41 %

EXPLORATION DU SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

	Sang total		Plasma		Temps de LYSE des EUGLOBULINES	FIBRINE g/l	Temps de THROMBINE	T D G		Complexe Prothrombinique		
	A-CA	LYSE	HOWELL	LYSE				r	am	II	VII-X	V
V.	+++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h.	T pas de L en 5 h. M L en 4h10	2,75	M 22"	4'30	68mm	70	74	70
D.	+++	partielle en	T 1'30"	nulle en	T pas de L en 3 h.	3,50	T 13" M 14"	4'30	70mm	100	>100	100

ANESTHÉSIE


TYPE de l'ANESTHÉSIE
PENTHRANE
APPAREIL
MARETT.
PRE-MÉDICATION
VEILLE
MATIN: ATARAX
ATROPINE: 1/4 mg
AGENTS ANESTHESIQUES.
DOSES TOTALES
ENTHIOBARBITAL
15
1,5 g
UOTHANE (en %)
ENTHRANE
(en graduations de l'appareil)
ADJUVANTS
YORESOLUTIFS:
NALGÉSIQUES: PALFIUM.
DIVERS.
0,5 0,5 0,5 0,5 0,5
2,5 mg
LUCOSÉ
ANG A+
200
15 ml
TA et POULS
150
100
50
MÉDICAMENTS DIVERS
HEOMACRODEX:
LUCONATE de Ca++
200 ml
1g
1g
TEMPS PERATOIRES et NESTHESIQUES.
INTUBATION
PIECE GAUCHE
PIÈCE DROITE
FERMETURE
EXTUBATION.
DURÉE
INTERVENTION: 1 h 40'
PENTHRANE : 1 h 55'
REMARQUES

Observation n°13 - GAG... G.. 61 ans, sexe M.

Date de l'intervention : 30 mars 1965

Diagnostic : Section ancienne du tendon fléchisseur du pouce gauche.

Intervention : Suture secondaire.

Compte-rendu opératoire : Le tendon fléchisseur a été coupé juste au bord inférieur du ligament annulaire au cours d'une plaie punctiforme produite par un ciseau à bras de 5 mm de large.

On retrouve facilement les deux bouts et l'on fait une suture très solide par double cache et points séparés en surface.

Du fait de la rétraction musculaire, le pouce est un peu trop fléchi en fin d'opération ; néanmoins on n'a pas cru bon d'allonger le tendon.

Antécédents :

1924 : Tuberculose pulmonaire stabilisée

1957 : Flutter auriculaire et poussée d'IVD

Traitement en cours : Natisédine - Digitaline - Hydroquinidine.

Examens complémentaires pré-opératoires :

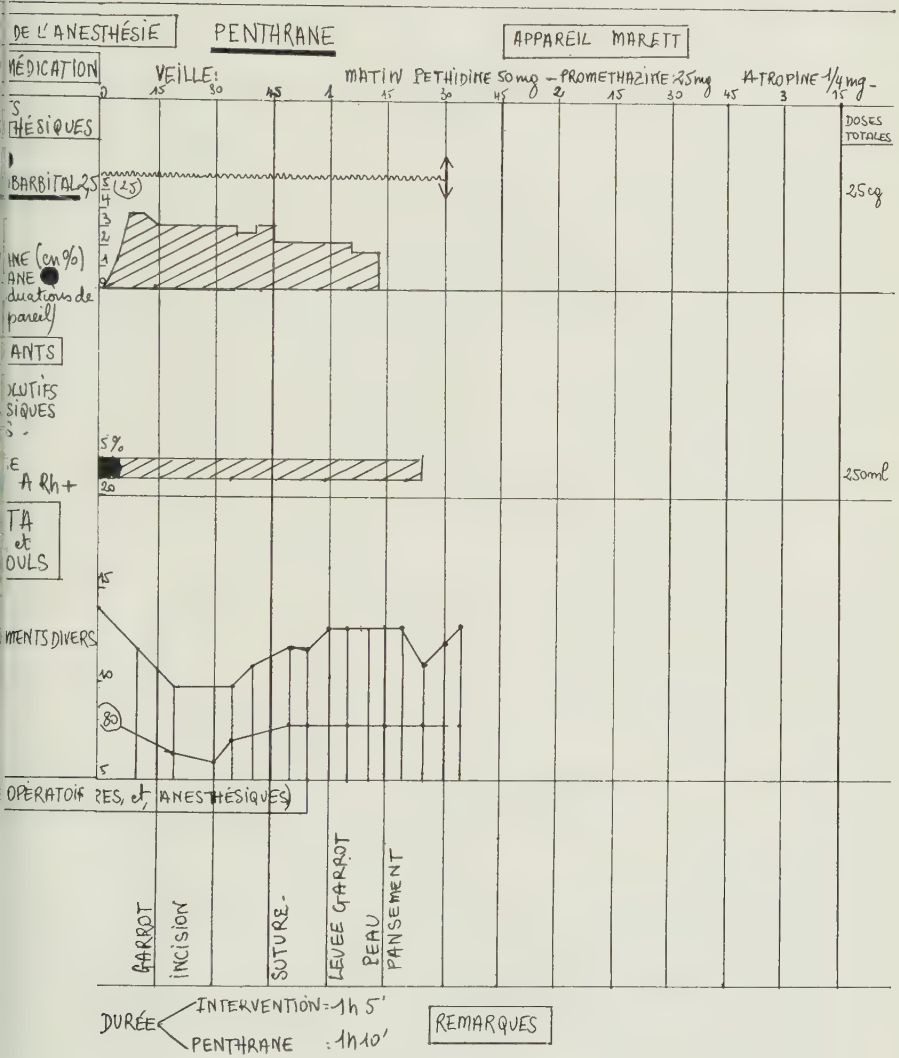
Urée : 0,35 g/l

Glycémie : 1,05 g/l

EXPLORATION DU SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

	Sang total		Plasma		Temps de Lyse des EUGLOBULINES	FIBRINE g/l	Temps de THROMBINE	T D G		Complexe prothrombinique		
	R-CA	Lyse	HOWELL	Lyse				r	am	II	VII-X	V
v.++GR	nulle en 24 h.		T 1'30" M 2'	nulle en 18 h.	T L en 4h.10 M L en 3h.50	2,30	T 23" M 24"	3'	62mm	68 %	64 %	100 %
p.++GR	partielle en 24 h.		M 1'45"		M L en 50'	2,20	M 23"	2'30"	68 mm	82 %	60 %	100 %

ANESTHÉSIE -


DE L'ANESTHÉSIE
PENTHRANE
APPAREIL MARETT
MÉDICATION
VEILLE :
MATIN PETHIDINE 50 mg - PROMETHAZINE 25 mg ATROPINE 1/4 mg -
0 15 30 45 1 15 30 45 2 15 30 45 3 15
THÉSIQUES
DOSES TOTALES
BARBITAL 25
(25)
25 cg
ANE (en %)
ANE
duations de
pareil)
ANTS
XUTIFS
SIQUES
E
A Rh+
5%
20
250 ml
TA
et
OULS
MENTS DIVERS
OPÉRATOIRES, et ANESTHÉSIQUES)
GARROT
INCISION
SUTURE
LEVEE GARROT
PEAU
PANSEMENT
DURÉE
INTERVENTION = 1h 5'
PENTHRANE : 1h 10'
REMARQUES

Observation n°14 - ALL... A.. 65 ans, sexe M.

Date de l'intervention : 18 mai 1965

Diagnostic : Varices jambe gauche

Intervention : Stripping

Antécédents : Néant

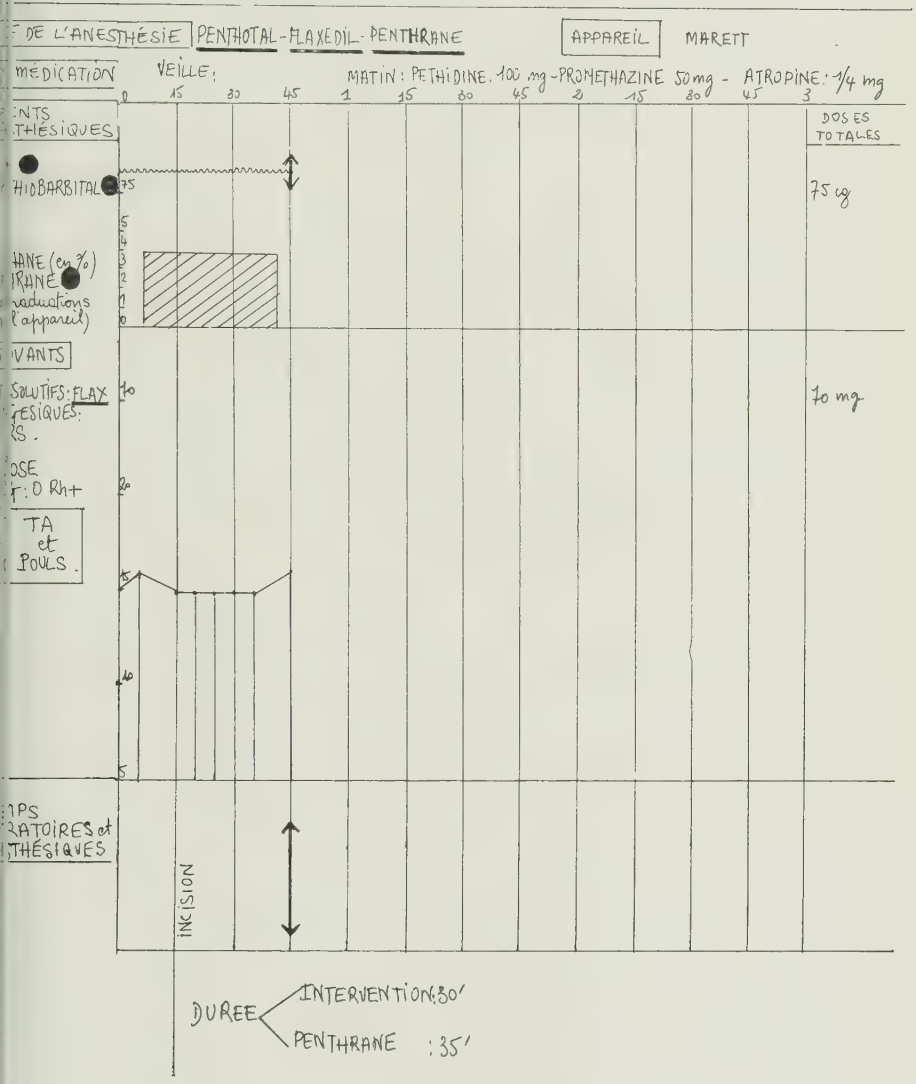
Examens complémentaires pré-opératoires :

Urée : 0,30 g/l
Glycémie : 1,15 g/l

EXPLORATION DU SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

	Sang Total		Plasma		Temps de LYSE des EUGLOBULINES	FIBRINE g/l	Temps de THROMBINE	T D G		Complexe Prothrombinique		
	R-CA	LYSE	HOWELL	LYSE				r	am	II	VII-X	V
v.	+	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 6 h.	T LYSE en 4 h. 45' M LYSE en 4 h. 45'	3,70	T 20" M 21"	4'	71mm	86 %	>100 %	100 %
p.	+	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 6 h.	M. LYSE en 2 h. 05'	3,70	M 22"	3'30"	72mm	>100%	>100%	80 %

ANESTHESIE


DE L'ANESTHÉSIE
PENTHOTAL - FLAXEDIL - PENTHRANE
APPAREIL
MAREIT
MÉDICATION
VEILLE :
MATIN : PETHIDINE 100 mg - PROMETHAZINE 50 mg - ATROPINE : 1/4 mg
0 15 30 45 1 15 30 45 2 15 30 45 3
DOSES TOTALES
NTS
THÉSIQUES
HIOBARSITAL
75 cg
HANE (en %)
IRANE
réductions
l'appareil)
VANTS
SOLUTIFS : FLAX
TÉSIQUES :
ES .
OSE
F : O Rh+
TA
et
POULS .
70 mg
PS
RATOIRES et
THÉSIQUES
INCISION
DUREE
INTERVENTION : 30'
PENTHRANE : 35'

Observation n°15 - ROG... J.. 54 ans - sexe M.

Date de l'intervention : 4 mai 1965

Diagnostic : Ankylose du pouce en adduction sur ancien traumatisme de la main.

Intervention : Mobilisation du pouce.

Compte-rendu opératoire : Opération classique où l'on est seulement un peu gêné par une sclérose de la paume qui a été antérieurement greffée. On fait un lambeau de rotation. On libère les muscles du 1er espace interosseux qui sont un peu scléreux. On désarticule le 1er métacarpien. On fait une résection atypique de la partie inférieure du trapèze à la gouge. On fixe par broche. Greffe même sur le dos de la main.

Antécédents : Prise de poids récente (85 kg pour 1,70 m).

Examens complémentaires per-opératoires :

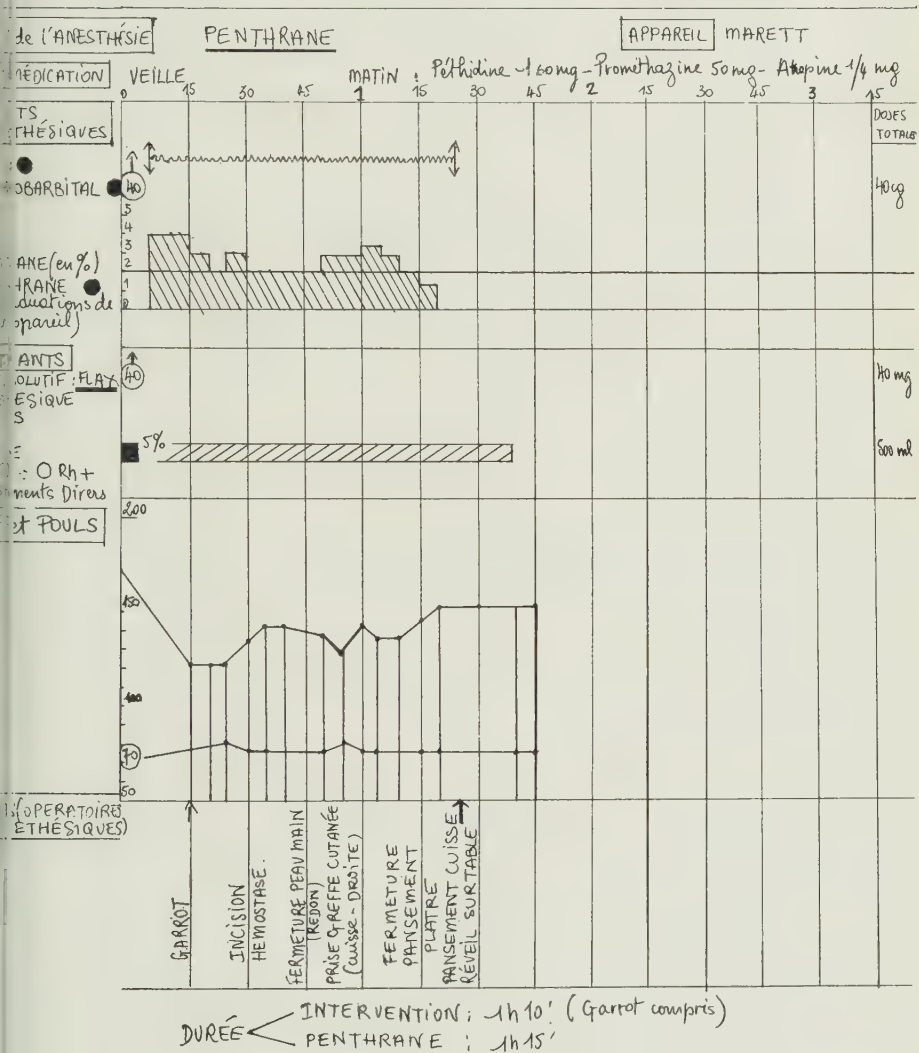
Urée sanguine : 0,60 g/l

Glycémie : 0,90 g/l

EXPLORATION DU SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

Sang total		Plasma		Temps de lyse des EUGLOBULINES	FIBRINE g/l	Temps de THROMBINE	T D G		Complexe prothrombinique		
R-CA	LYSE	HOWELL	LYSE				r	am	II	VII-X	V
+++GR	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h.	T L en 3h.20 M 1h.50' < L < 2h.30	1,70	T 20" M 21"	4'30"	59mm	100 %	100 %	90 %
+++GR	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 18 h.	T L en 3h.55 M L en 2h.50	1,70	M 22"	4'	69mm	85 %	100 %	75 %

ANESTHÉSIE


de l'ANESTHÉSIE
PENTHRANE
APPAREIL MARETT
MÉDICATION
VEILLE
MATIN : Péthidine 1 ampoule - Prométhazine 50 mg - Atropine 1/4 mg
TS
THÉSIQUES
DOSES TOTALES
OBARBITAL
40 mg
ANE (en %)
HRANE
duations de
ppareil)
ANTS
OLUTIF : FLAX
ESIQUE
S
5%
500 ml
: O Rh+
ments Divers
t POULS
OPERATOIRES
ETHÉSIQUES
GARROT
INCISION
HEMOSTASE
FERMETURE PEAU MAIN (REDON)
PRISE GREFFE CUTANÉE (cuisse - DROITE)
FERMETURE PANSEMENT PLATRE
PANSEMENT CUISSE
RÉVEIL SURTABLE
DURÉE
INTERVENTION : 1h10' (Garrot compris)
PENTHRANE : 1h15'

Observation n°16 - DOL.. J.. 62 ans, sexe F.

Date de l'intervention : 11 mai 1965

Diagnostic : Pseudarthrose du pouce droit.

Intervention :

Compte-rendu opératoire :

Il s'agit d'une pseudarthrose avec perte de substance du pouce. On met un greffon cubital. Celui-ci va loin vers la base de la 1ère phalange et en haut en raison de la brièveté de la base de P 1 ; il est inclus dans la tête du méta.

Antécédents : Néant.

Examens complémentaires pré-opératoires :
Urée : 0,50 g/l

Glycémie : 0,85 g/l

EXPLORATION DU SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

Sang total		Plasma		Temps de lyse des EUGLOBULINES	FIBRINE g/l	Temps de THROMBINE	T D G		Complexe prothrombinique		
P-CA	LYSE	HOWELL	LYSE				r	am	II	VII-X	V
-++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h.	T L en 3h.40 M L en 3 h.	3	T 21" M 27"	3'30"	70mm	>100%	94 %	100 %
++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h.	L en 1h15	3	M 28"	3'	67mm	>100%	100 %	130%

ANESTHÉSIE -

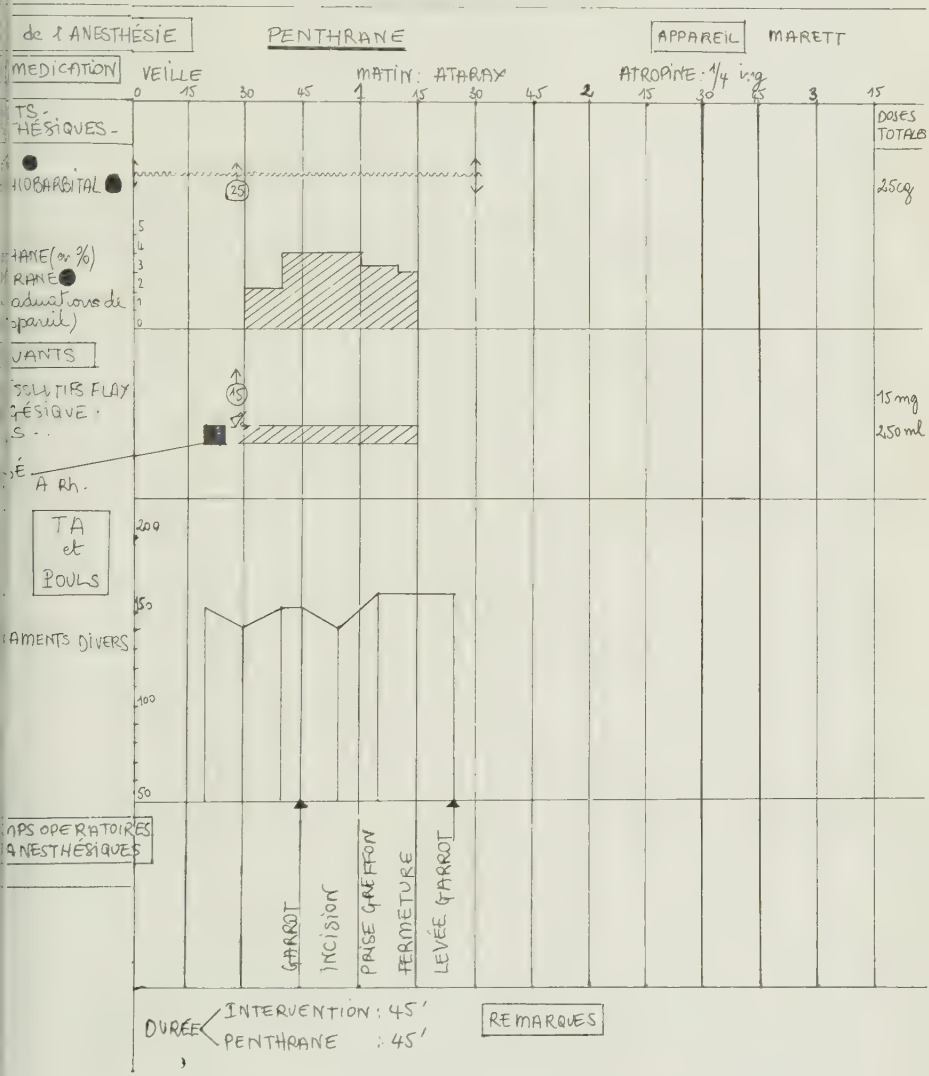

de l'ANESTHÉSIE
PENTHRANE
APPAREIL MARETT
MEDICATION
VEILLE
MATIN : ATARAX
ATROPINE : 1/4 i.g
0 15 30 45 1 15 30 45 2 15 30 45 3 15
DOSES TOTALES
TS -
THÉSIQUES -
IOBARBITAL
25
25cg
TANE (ou %)
RANE
adiations de
pareil)
5
4
3
2
1
0
JANTS
SOLUTIES FLUX
GÉSIQUE
S - -
15
15 mg
250 ml
É
A Rh.
TA
et
POULS
200
150
100
50
AMENTS DIVERS
MPS OPERATOIRES
ANESTHÉSIQUES
GARROT
INCISION
PRISE GREFFON
FERMETURE
LEVÉE GARROT
DURÉE
INTERVENTION : 45'
PENTHRANE : 45'
REMARQUES

Tableau n°6

METHOXYFLURANE

Exploration du système fibrinolytique

Résultats

-:-

Observations N°		Drogues utilisées	SANG TOTAL		PLASMA		Temps de LYSE de EUGLOBULIN
			R-CA	LYSE	HOWELL	LYSE	
1	AV	M	+++	nulle en 24 h	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en 3 M lyse en 2
	AP		+++	Totale ≠≠ 5h30'	M 1'30"	lyse en 3h30'	M lyse en 3
2	AV	M	++	nulle en 24 h	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en 4 M lyse en 3
	AP		++	nulle en 24 h	M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en 3 M lyse en 3
3	AV	M				nulle en 4 h.	T lyse en 3 M lyse en 3
	AP				T 1'30" M 1'30"	nulle en 4 h.	T lyse en 4 M lyse en 3
4	AV	M	++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h. nulle en 18 h.	T lyse en 4 M lyse en 4
	AP		++	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 18 h.	M lyse en
5	AV	M	+++GR	nulle en 18 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h.	T pas de l M lyse en
	AP		+++GR	nulle en 18 h.	M 1'30"	nulle en 18 h.	M pas de l

e s ES	Fibrine g/l	Temps de thrombine	T D G		Complexe prothrombinique		
			r	am	II	VII-X	V
h50' h55'	4	T 24" M 26"	4'	78mm	88 %	85 %	86 %
3'	4,10	M 26"	3'	80mm (1)	88%	77 %	77 %
4h55' 3h20'	4	T 19" M 23"	3'	74mm	92 %	93 %	100 %
3h55' 3 h.	4	M 21"			92 %	86 %	100 %
3 h 15' 3 h 20'	2		4'30	74mm			
4 h 10' 3 h 35'	2,10		4'30	73mm			
4 h 40' 4 h 25'	1,60	T 19" M 22"	4'	70mm	74 %	93 %	100 %
3 h.	1,90	M 23"	4'	67mm	74 %	100 %	90 %
yse 3h30 3 h 30'	3	T 18" M 18"	5'30	63mm	100 %	94 %	80 %
yse 3h30	2,75	M 20"	5'	71mm	78 %	89 %	80 %

6	AV	M	+++	nulle en 18 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M lyse en
	AP		+++	nulle en 18 h.	M 1'30"	nulle en 18 h	M lyse en
7	AV	M	+++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M pas de
	AP		+++GR	nulle en 24 h.	M 1'45"	nulle en 18 h	M pas de
8	AV	M	+++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M pas de
	AP		++++	nulle en 24 h.	T M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M pas lys
9	AV	M	+++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'45"	nulle en 18 h	T lyse en M > 5 h
	AP		++	nulle en 18 h.	M 1'30"	nulle en 18 h	T > 3 h M > 3 h
10	AV	M	+++GR	nulle en 18 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M lyse en
	AP		+++GR	nulle en 18 h	M 1'30"	nulle en 18 h	M lyse en
11	AV	M	++GR	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M pas lys
	AP		++GR	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 18 h	M 1h30 <
12	AV	M	+++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T pas de M lyse en
	AP		+++	partielle en 24 h	M 1'30"	nulle en 18 h	T pas de M lyse en

4 h 25' 4 h 40'	3,75	T 13" M 15"	4'	69mm	> 100 %	> 100 %	100 %
3 h 45'	3,50	M 15"	4'	68mm	> 100 %	100 %	> 100 %
4 h 10' yse 4h30	4	T 23" M 26"	4'30	72mm	84 %	90 %	92 %
yse 3 h	4,40	M 25"	5'	74mm	> 100 %	100 %	> 100 %
4 h 45 yse 6h15	2,6	T 21" M 23"	5'	67mm	> 100 %	72 %	90 %
4 h 10 4h30	3	M 18"	5'	56mm	100 %	63 %	80 %
4 h 35 15	5,3	T 21" M 21"	4'30	78mm	100 %	> 100 %	> 100 %
	5,3	M 22"	4'	79mm	100 %	> 100 %	> 100 %
4 h 15 3 h 45	2,25	T 21" M 22"	4'30	72mm	70 %	91 %	75 %
3 h 45	2,50	M 22"	3'30	75mm	70 %	81 %	100 %
4 h 40 en 4h40	1,60	M 21"			85 %	100 %	85 %
< 2h05	1,60	M 23"			74 %	93 %	75 %
yse 5 h. 4 h 10	4	T 21" M 24"	5'	73mm	100 %	100 %	82 %
yse 3 h 2 h 10	2,75	M 22"	4'30	68mm	70 %	74 %	70 %

13	AV	M	++GR	nulle en 24 h.	T 1'30" M 2"	nulle en 18 h	T lyse en M lyse en
	AP		++GR	partielle en 24 h	M 1'45"	nulle en 18 h	M lyse en
14	AV	M	+	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 6 h.	T lyse en M lyse en
	AP		+	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 6 h	M lyse en
15	AV	M	+++GR	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M 2h30 <
	AP		+++GR	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M lyse en
16	AV	M	+++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M lyse en
	AP		+++	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 18 h	M lyse en

4 h 10 3 h 50	2,30	T 23" M 24"	3'	62mm	68 %	64 %	100 %
50'	2,20	M 24"	2'30	68mm	82 %	60 %	100 %
4 h 45 4 h 45	3,70	T 20" M 21"	4'	71mm	86 %	> 100 %	100 %
2 h 05	3,70	M 22"	3'30	72mm	> 100 %	> 100 %	80 %
3 h 20 < 2h50	1,70	T 20" M 21"	4'30	69mm	100 %	> 100 %	90 %
3 h 55 2 h 50	1,70	M 22"	4'	69mm	85 %	100 %	75 %
3 h 40 3 h.	3	T 21" M 27"	3'30	70mm	> 100 %	94 %	100 %
1 h 15	3	M 28"	3'	67mm	> 100 %	100 %	> 100 %

LOT TEMOIN

ANESTHESIES DE TYPES VARIES

-:-

Observation n°17 - ALL.. R. 19 ans, sexe M.

Intervention : Ténolyse

Prémédication : Péthidine 50 mg
Prométhazine 25 mg
Atropine 1/4 mg

Anesthésie : Penthiobarbital 1 g
Gallamine 80 mg
Péthidine 30 mg

Durée : 1 heure
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°7.

o

Observation n°18 - BEN... R. 19 ans, sexe F.

Intervention : hernie inguinale droite
Prémédication : Péthidine 50 mg
Prométhazine 25 mg
Atropine 1/4 mg

Anesthésie : Penthiobarbital 40 cg
Gallamine 40 mg
Péthidine 80 mg

Durée : 1 heure
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°7.

o

Observation n°19 - LIE...M. 67 ans, sexe F.

Intervention : exploration abdominale (cirrhose ou néoplasme)

Prémédication : Atarax, 1 ampoule
Atropine 1/4 mg

Anesthésie :
induction : Valium 20 mg
Palfium 1,5 mg
Xylocaïne 2% 5 ml
Gallamine 20 mg
Mise en route d'une perfusion de Rhéomacrodex

Intubation : sous anesthésie locale
sonde d'Oxford

Entretien : Xylocaïne-Gallamine, Palfium, Valium

Doses totales : Valium 25 mg
Gallamine 40 mg
Palfium 2 mg
Xylocaïne 2 % 20 ml

Adjuvants : Capramol 5 g
Vitamine K_1 50 mg
Hémisuccinate d'hydrocortisone 50 mg
Mannitol 10 % 200 ml
Rhéomacrodex 450 ml

Durée : 1 h 10 mn.
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°7.

o

Observation n°20 - AUM... A. 31 ans, sexe M.

Intervention : Ostéotomie coude gauche

Prémédication : Péthidine 50 mg
Prométhazine 25 mg
Atropine 1/2 mg

Anesthésie : Penthiobarbital 1g
Gallamine 60 mg
Péthidine 60 mg

Durée : 1 heure
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°7.

Observation n°21 - CHA... V. 85 ans, sexe M.

Intervention : Greffe cutanée coude gauche

Prémédication : Atarax 1 ampoule
Atropine 1/4 mg

Anesthésie : Valium 15 mg
Ether
Rhéomacrodex 450 ml

Durée : 50 minutes
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°7.

o

Observation n°22 - VAL... A. 31 ans, sexe M.

Diagnostic : pancréatite chronique

Intervention : duodéno-pancréatectomie céphalique.

Compte-rendu opératoire :

Malade présentant une histoire typique de pancréatite chronique.

Médiane sus-ombilicale. L'exploration de l'abdomen est normale ; il n'y a pas d'hypertension portale. La vésicule apparaît normale, le cholédoque est un peu dilaté et ses parois sont épaisses. Le corps et la queue du pancréas sont sains, mais au niveau de la tête, il existe un gros noyau dur, typiquement pancréatique. Dans ces conditions, on décide de pratiquer une exérèse qui sera extrêmement facile, non hémorragique, la pièce s'enlevant d'un seul bloc, toute la tête du pancréas et le cadre duodénal.

La section gastrique portera au niveau de l'antre. Après recoupe jéjunale, le bout dis-

tal du grêle sera monté pré-colique et anastomosé en termino-terminale à la section pancréatique qui paraît saine, au nylon 0.

5 cm en aval, anastomose hépatico-jéjunale au nylon triple 0 (le cholédoque à 8 mm de diamètre et la vésicule sera enlevée de principe car le cystique s'implante bas).

Enfin, 60 cm en aval, anastomose gastro-jéjunale en un double surjet de nylon.
Un redon sus-hépatique
Paroi au ligalène n°1
durée de l'intervention 2 heures.

Antécédents : néant
Examens complémentaires : pré-opératoires
Urée 0,20 g/lit. Glycémie 1 g/lit.
VS : 6 - 15 - 79
Hémogramme : GR 3.960.000
Hb 68 %
VG 0,87
GB. 12.000 PN 80
E 2
B 0
PL 4
GL 10
M 4

transaminases : SGOT : 65 u.
SGPT : 98 u.
phosphatases alcalines : 50 u KA
cholestérol : 5 g/lit.
amylacémie et amylasurie : normales
protides : 67 g
Complet hépatique : normal
BSP : N.
Prémédication : Atarax : 1 ampoule
Atropine : 1/4 mg

Anesthésie : Malade résistant qui est demeuré en anesthésie légère pendant toute la durée de l'intervention et qui a reçu :

Penthiobarbital	:	1,35 g
D-Tubo-curarine	:	30 mg
Péthidine	:	140 mg
Novocaïne à 1 %	:	35 ml
Gluconate de calcium	:	1 g
Sang	:	850 ml
Hémocaprol	:	7,8 g
Iniprol	:	5 millions

Durée : intervention 2 heures
anesthésie 2 heures 30 minutes

Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°7.

o

Observation n°23 - BOD... R. 52 ans, sexe M.

Diagnostic : Brûlure ancienne face antéro-interne cuisse gauche.

Intervention : greffe cutanée
Compte-rendu opératoire : Prélèvement de greffe sur la cuisse contro-latérale.
Quadrillage du greffon.
Mise en place en jouant sur la largeur du lambeau.
Pansement compressif.

Antécédents : éthylisme chronique.

Examens complémentaires :
Urée : 0,30 g/lit.
Glycémie: 1,50 g/lit.
Groupe: A+

Prémédication : veille : 1 suppo Nembutal 120
matin : Atarax 1 ampoule
Atropine 1/4 mg

Anesthésie : Fluothane + Palfium (3,5 mg)
Durée : Intervention 30 mn. Anesthésie 50 mn.
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°7.

Observation n°24 - HER...U. 65 ans sexe M.

Diagnostic : lithiase restante du cholédoque + ictère.

Intervention : Cholédochotomie/sphinctérotomie + Kehr
Antécédents : Néant

Examens complémentaires :
Urée : 0,30 g/lit
Hématocrite : 49 %
Transaminases Glutamino-pyruvique : 25 U.
Phosphatases alcalines : 25 u K.
Groupe sanguin : B rhésus positif
Hémogramme : GR : 4.430.000
Hb : 104 %
VG : 1,18
Macrocytose importante

GB. 97.00	PN	67
	E	2
	B	0
	L	6
	GL	17
	Mono	7

Prémédication : Atarax 1 ampoule
Atropine 1/4 mg

Anesthésie : Valium 40 mg Nembutal 10% 500ml
Palfium 35 mg
Gallamine 100 mg
Ventilation artificielle RPR
Rhéomacrodex 300 ml

Durée : Intervention 2 heures
Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°7.

o

Observation n°25 - PEO...M.L. 75 ans sexe F.

Diagnostic : fracture transcervicale du fé-

mur gauche.
Intervention : prothèse : tête acrylique
Antécédents : hypertension artérielle ancienne.
Examens complémentaires pré-opératoires :
Urée : 0,35 g/lit.
Glycémie : 1,45 g/lit.
Hémogramme : GR. 4.380.000
Hb 90 %
GB. 14.600
PN 84
PE 0
PB 0
Lymphocytes 11
Monocytes 2
Grands lympho 3
Groupe sanguin : O Rhésus positif

Prémédication : Atarax 1 ampoule
Atropine 1/4 mg
Anesthésie : Diparcol. Dolosal
Penthiobarbital 2% (45 cg)

Durée : Intervention 45 minutes
Anesthésie : 1 heure 10

Exploration du système fibrinolytique : voir tableau n°7.

-:-

TABLEAU N°7

LOT TEMOIN

Exploration du système fibrinolytique

Résultats

-:-

T A B L E A U

Observations N°		Drogues utilisées	SANG TOTAL		PLASMA		Temps LYSE EUGLOBU
			R-CA	LYSE	HOWELL	LYSE	
17	AV		++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'45"	nulle en 18 h	T lyse en M lyse en
	AP		++	nulle en 24 h.	M 1'45"	nulle en 18 h	M lyse en
18	AV		+++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M pas lys
	AP		+++	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M lyse en
19	AV		+++GR+	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 24 h	T lyse en M pas lys
	AP		+++GR++	nulle en 24 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 24 h	T lyse en M pas lys

N° 7

e s INES	Fi- bri- ne g/l	Temps de throm- bine	T D G		Complexe prothrombinique		
			r	am	II	VII-X	V
h 45 h 20	3,3	T 16" M 16"	5'	65mm	100 %	95 %	83 %
h 45	3,7	M 17"	/	71mm	100 %	85 %	83 %
h 35 6 h 15	2,8	T 21" M 21"	5'	43mm	100 %	63 %	100 %
h 10 h 45	2,7	M 20"	4'	58mm	100 %	100 %	> 100 %
h 30 3h.30	2,1	/	5'45	69mm	50 %	50 %	39 %
h 30 3h.30	1,15	/	3'45	64mm	45 %	40 %	39 %

20	AV		++	nulle en 24 h.	T 1'30" M	nulle en 18 h	T pas lys M pas lys
	AP		++	nulle en 24 h.	M 1'30"	nulle en 18 h	M lyse en
21	AV			nulle en 18 h.	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M lyse en
	AP		+++	nulle en 18 h	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M pas lys
22	AV		+++	nulle en 18 h	T 1'30" M 1'30"	nulle en 24 h	T lyse en M lyse en
	AP		+++	nulle en 18 h	T 1'30" M 1'30"	nulle en 24 h	T pas lys M 1 h. <
23	AV		++	nulle en 24 h	T 1'30" M 1'45"	nulle en 24 h	T lyse en M pas lys
	AP		++	nulle en 24 h	M 1'30"	nulle en 24 h	M lyse en
24	AV		++	nulle en 24 h			T lyse en M pas lys
	AP		+++	nulle en 24 h			T lyse en M pas lys
25	AV		++	nulle en 24 h	T 1'30" M 1'30"	nulle en 18 h	T lyse en M lyse en
	AP		++	nulle en 24 h	M 1'30"	nulle en 18 h	T pas lys M pas lys

2 h 50 2 h 50	3,75	T 12" M 14"	5'	75mm	100 %	75 %	65 %
2 h 50	2,90	M 15"	2'45	80mm	100 %	75 %	80 %
3 h 40 3 h 50	6,20	T 21" M 26"	4'30	83mm	100 %	73 %	> 100 %
3 h 40 3 h 40	4,30	T 21" M 21"	4'	83mm	50 %	53 %	76 %
5 h 30 5 h 40	3,70	T 23" M 22"	4'30	72mm	> 100 %	> 100 %	> 100 %
3 h 45 < 1h.45	4,30	T 23" M 23"	3'15	77mm	> 100 %	> 100 %	> 100 %
4 h. 4 h 30	4,60	T 13" M 13"	4'30	67mm	82 %	81 %	90 %
2 h 25	4,70	M 14"	4'30	75mm	82 %	81 %	90 %
3 h 35 en 5 h.	5	T 17" M 25"	4'	80mm	100 %	80 %	> 100 %
3 h 45 3 h 45	4,50	T 17" M 17"	4'45	75mm	100 %	75 %	> 100 %
4 h. 4 h 15	6,3	T 27" M 29"	5'	77mm	> 100 %	100 %	> 100 %
3 h 05 3 h 05	5,1	M 29"	3'30	80mm	> 100 %	100 %	> 100 %

TABLEAU N°8

Résultats de notre expérimentation

Fibrinolyse	Von Kaulla	Lyse du caillot de sang total	Lyse du caillot de plasma	Test indirects coagulation	TDG.
intense	< 10'	< 1 h	< 2 h		RAS
	M 0	0	0	normaux	
	T 0	0	0		
atténuée	< 30'	1 h < L < 6 h	2 h < L < 12h		RAS
	M 0	(1)	(1)	normaux	
	T 0	(0)	0		
fruste	180' ou au témoin	6 h 24 h	12 h 48h		RAS
	M 4,11,12,13 1,14.,16	12, 13	0	normaux	
	T 18,22,23	0	0		

M - Méthoxyflurane T - Anesthésie lot témoin
(X) n° de l'observation

CONCLUSIONS

-:-

Dans le but de mettre en évidence une action du méthoxyflurane sur le système fibrinolytique, nous avons pratiqué une recherche biologique de la fibrinolyse par les tests suivants :

1 - Etude globale de l'activité fibrinolytique
. Lyse du caillot de sang total
. Lyse du caillot de plasma recalcifié
. T D G

2 - Etude analytique des activateurs de la fibrinolyse par le test de Van Kaulla

3 - Etude indirecte de l'activité fibrinolytique :
. Temps de Thrombine
. Dosage des facteurs II, VII, X et V.

Cette étude a été faite chez 16 malades recevant du méthoxyflurane comme anesthésique de base et sur un lot témoin de 9 malades auxquels on a administré des anesthésies de types variés.

Avec le Dr. VERGOZ, nous avons distingué des activités fibrinolytiques intenses, atténuées et frustes, en nous basant sur les critères du tableau suivant.

Lyse	Von Kaulla	Lyse du caillot de sang total	Lyse du caillot de plasma recalcifié
Intense	$< 10mn$	60mn	$< 2 h$
atténuée	$10' < L < 30mn$	$1h < L < 6h$	$2h < L < 12h$
fruste	$30' < L < 180''$ ou au témoin	$6h < L < 24h$	$12h < L < 48h$

Nous avons regroupé dans le tableau n°8 les résultats pathologiques.

En aucun cas, aussi bien avec le méthoxyflurane qu'avec les autres anesthésiques, nous n'avons trouvé de retentissement sur le temps de thrombine, pas plus que sur le TDG ou sur les éléments du complexe prothrombinique. Ceci est en désaccord avec l'hypothèse émise par THURIES, hypothèse selon laquelle le méthoxyflurane entraînerait une hypocoagulabilité qui serait maximum pendant l'anesthésie (hypocuagulabilité jugée sur le temps de coagulation, le thrombotest d'Owren, le taux de prothrombine, et très discutable si l'on s'en tient aux données du tableau n°4 emprunté à THURIES).

Nous n'avons jamais noté d'activité fibrinolytique intense ou même atténuée.

Nous avons seulement mis en évidence des cas de fibrinolyse fruste :

7 avec le méthoxyflurane sur 16 malades (observations n°1, 4, 11, 12, 13, 14, 16) l'observation n°1 se situant à la limite de la fibrinolyse atténuée.

3 avec les autres types d'anesthésie, sur 9 malades (observations n°18, 22, 23).

Cette activité fibrinolytique fruste s'est traduite essentiellement par des anomalies du test de Von Kaulla. De ces données, il ne nous semble pas possible de conclure que le méthoxyflurane (pas plus d'ailleurs que les autres anesthésiques) est susceptible d'induire une activité fibrinolytique pathologique. En effet on sait que l'augmentation des activateurs du plasminogène que détecte le test de Von Kaulla, peut être déclenchée par des stimuli fort variés, qu'il s'agisse de stimuli généraux ou locaux, de la libération directe d'activateurs tissulaires.

I - Stimuli généraux

- Stress de toute nature, psychologiques ou physiques
- Facteurs anesthésiques :
  - hypothermie
  - hypoxie
  - hypercapnie
- Choc - en particulier choc hémorragique
- Réactions antigène-anticorps :
  - réaction d'Herxheimer
  - accidents hémolytiques transfusionnels
  - accidents allergiques ou anaphylactiques
- Intermédiaires chimiques
  - adrénaline
  - acétylcholine
- Substances pharmacologiques fort diverses
  - Procaïne
  - Pitressine
  - A.C.T.H.
  - Cortisone
  - D-tubocurarine
  - Dextran de haut poids moléculaire

II - Stimuli locaux

Toute cause locale d'anoxie, en particulier la pose d'un garrot.

III - Libération directe d'activateurs tissulaires :
- grande attrition tissulaire
- manipulation brutale de mésoset de certains viscères comme le poumon, la prostate, l'utérus.

AU TOTAL, on peut tirer les conclusions schématiques suivantes de l'étude à laquelle nous nous sommes livrés sur 16 malades :

En per-opératoire :
- le méthoxyflurane ne retentit pas sur la coagulabilité
- le méthoxyflurane n'induit pas d'activité fibrinolytique intense ou même atténuée
- Il ne semble pas que l'on puisse imputer au seul méthoxyflurane les activités fibrinolytiques frustes décelées chez 6 malades sur 16, pas plus que l'on ne saurait incriminer les autres agents anesthésiques (3 fibrinolyses frustes sur 9 malades), quand on sait que l'acte chirurgical et l'acte anesthésique réunissent une multitude de facteurs d'activation du plasminogène.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : J. GOSSET

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - ANDERSEN N. et ANDERSEN E.W.
Methoxyflurane, a new volatile anaesthetic agent.
Acta Anesth.Scand. 1961, vol.5, pp. 179-189.

2 - ARTUSIO J.F., Van POZNAK A., HUNT R.E., TIERS F.M. et ALEXANDER M.
A clinical evaluation of methoxyflurane in man.
Anesthesiology, 1960, sept-oct. vol.21, n°5, pp.512-17.

3 - BAGWELL E.E. et WOODS E.F.
Cardiovascular effects of methoxyflurane.
Anesthesiology, 1962, vol.23,p.51-57.

4 - BOISVERT M. et HUDON F.
L'anesthésie générale au méthoxyflurane en obstétrique. Etude clinique de 500 cas.
Laval Médical, 1962, vol.33, n°4.

5 - BRASSARD R., JOHNSON C.A., BUCKEY J.J. et MATTHEWS J.H.
Methoxyflurane : effects upon cardiac contractility, rhythmicity and blood pressure in dogs.
J.Canad. Anaesth. Soc. 1963, mai, vol. 10, n°3, pp.264-75.

6 - CALE J.O., PARKS C.R. et JENKINS M.T.
Hepatic and renal effects of methoxyflurane indogs.
Anesthesiology 1962,vol.23 pp.243-50.

7 - DELEUZE R., HUGUENARD P.; JACQUEMOND P. et MONTAGNE
Premiers essais cliniques avec un nouvel anesthésique : le méthoxyflurane (DA 759 ou Penthrane).
Annales de l'anesthésiologie française, 1963, juil. août-sept. t.4; n°3, pp.369-78.

8 - DOBKIN A.B. et FEDORUK S.
Comparison of the cardiovascular, respiratory and metabolic effects of methoxyflurane and halothane in dogs.
Anesthesiology, 1961, mai-juin 22, pp.355-62.

9 - DOBKIN A.B. et SONG Y.
The effect of methoxyflurane - nitrous oxide anesthesia on arterial pH, oxygen saturation Pa_{002} and plasma bicarbonate in man.
Anesthesiology, 1962, sept.oct. vol.23, n°5, pp.601-604.

10 - FAURE M.
Thèse Paris 1964. L'anesthésie au méthoxyflurane en chirurgie pulmonaire.

11 - HUDON F.
Méthoxyflurane.
Canad. Anaest. Soc.J. 1961, 6 novembre, vol.8, n°6, pp.544-50.

12 - HUDON P.
Evaluation clinique des anesthésiques fluorés.
Médecine et Hygiène, 1962, 20, pp.863-65.

13 - HUDON F., JACQUES A., ROUX J. et DERY R.
Effets cardiovasculaires, métaboliques et respiratoires du méthoxyflurane. Canad. Anaesth. Soc.J., 1963, 10, pp.442-59.

14 - JACQUES A. et HUDON F.
Action de l'adrénaline sur le coeur humain au cours de l'anesthésie au méthoxyflurane.
Canad. Anaesth. Soc.J. 1963, 10, pp. 53-54.

15 - JARMAN R. et EDGHILL H.B.
Methoxyflurane (Penthrane), a clinical investigation.
Anaesthesia, 1963, juillet 18, pp.265-78.

16 - LEROUX
Fibrinolyse et thrombolyse.
Actualités pharmacologiques tome 18 p.175-223.

17 - MAZZONI P. et MANNI C.
Premières applications cliniques d'un nouvel agent anesthésique par inhalation : l'éther dichloro-difluoro-ethyl-méthylique (méthoxy-flurane "Penthrane").
Anesthésie, Analgésie et Réanimation) 1962, 19, pp.575-87.

18 - McCAFFREY F.M. et MATE J.M.
Méthoxyflurane (Pentrane) : a report of 1200 cases.
Canad. Anaest. Soc.J. 1963, mars, 10, pp.103-13.

18bis - MACQUAIRE J.
Thèse Paris 1965.
La place du méthoxyflurane en chirurgie générale.

19 - MARCHAL, LEROUX, SAMANA
Atlas de thrombodynamographie.

20 - MILLAR R.A. et MORRIS M.E.
A study of methoxyflurane anaesthesia.
Canad.Anaesth.Soc.J.1961,mai 8,n°3, pp.210-15.

21 - MORRICCA C., CAVALIERE R., MANNI C. et MAZZONI P.
Effetti del metossiflurano sul fegato.
Gaz. Int. Med. Chir. 1962, 67, pp.1293-1307.

22 - NGAI S.H. et HANKS E.C.
Effect of methoxyflurane on electromyogram neuromuscular transmission and spinal reflex.
Anesthesiology, 1962, 23 : 158.

23 - NORTH W.C., KNOX P.R., VARTANIAN V. et STEPHE C.R.
Respiratory, circulatory and hepatic effects of methoxyflurane in dogs.
Anesthesiology 1961, 22 : 139.

24 - POWER D.J.
Mg Gill University experiencewith methoxyflurane.
Canad. Anaesth. Soc.J. 1961, 5 septembre, vol.8, n°5, pp.488-91.

25 - RABY
Biologie des hémorragies et des thromboses.

26 - ROUX J.E.
Thèse Paris 1963, sur les propriétés et l'utilisation clinique d'un nouvel anesthésique halogéné.

27 - THURIES
Le méthoxyflurane. Etude clinique et biologique.
Cahiers d'anesthésiologie, 1963, décembre, tome 11, n°3, pp.277-308.

28 - VERGOZ, LANDE et LEGER
Brévention et traitement des fibrinolyses par l'inhibition de Kunitz.
Presse Médicale, 1961, 69, n°8, 339.

29 - VERGOZ D.
Fibrinolyses.
Revue du Praticien, tome 12, n°15, 1705.

30 - WASMUTH C.E., GRIEG J.H., HOMI J., MORACA P.P., ISIL N.H., BITTA E.M. et HALE D.E.
Methoxyflurane. A new anesthetic agent.
Cleveland Clin. Quart. 1960, vol.27, pp.174-83.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-